



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 교수지도

박사학위 청구논문

지용성과 수용성 유효성분의 동시  
경피전달을 위한 마이크로니들기반  
약물전달시스템에 관한 연구

2024

성신여자대학교 대학원

뷰티산업학과

곽 나 영

지용성과 수용성 유효성분의 동시  
경피전달을 위한 마이크로니들기반  
약물전달시스템에 관한 연구

김 주 덕 교수 지도

이 논문을 박사학위 논문으로 제출함

2023년 10월

성신여자대학교 대학원


뷰티산업학과


곽 나 영


# 인 준 서

곽나영의 박사학위 논문으로 인준함


2023년 10월

심사위원장 한 지수 

심사위원 정 형일 

심사위원 양 취서 

심사위원 황 선희 

심사위원 김 주덕 

성신여자대학교 대학원

## 논문개요

화장품을 사용하여 피부에 전달하는 유효성분은 크게 지질 성분을 사용하는 지용성과 친수성 성분을 사용하는 수용성 두 가지로 구분할 수 있다. 지용성은 보습과 수분 유지, 피부 보호 등에 장점이 있으나 무거운 사용감과 사용자의 피부 상태에 따라 피부 자극이 일어나는 등의 불편함을 유발하고 수용성은 피부 자극이 적고 안정적이며 흡수가 쉽다는 장점이 있지만 약물 전달의 한계성과 낮은 지속력 등의 단점이 있다.

하지만 서로 물성이 다른 두 성분으로 이루어진 화장품을 동시 적용할 경우 그 밀도 차이로 인한 층 분리와 척력에 의해 유효성분의 활성 감소(Degradation)와 경피 전달 능률 저하(Poor Transdermal Delivery Rate)가 일어나게 되므로 각각이 가지고 있는 장점을 동시에 활용하기가 어렵다.

본 연구에서는 성질이 서로 다른 유효성분을 동시에 경피로 전달하기 위한 방식으로 용해성 마이크로니들 채널링 시스템(Dissolving Microneedle Channeling System, DMCS)과 마이크로니들 유사입자(Microneedle-Like Particles, MLP)를 활용하여 기존의 방식이 가지는 한계를 극복하고 화장품에서의 응용 가치와 잠재적 가능성을 탐색하고자 한다.

이를 증명하기 위해 진행한 *in vitro* 실험에서는 DMCS와 MLP TP가 일반적인 TP 방식과 비교해 더 좋은 효과를 가지는지 확인하기 위해 TP 방식의 음성 대조군과 유효성분의 침투 양상을 비교했다. *in vitro* 돼지 피부 실험을 통해 지용성, 수용성 각 세럼의 단독 사용 시 침투 깊이 및 단면적을 비교했으며, 이들이 함께 사용되었을 때 물성 차이로 인한 성분 전달의 한계가 발생하는지, 목표하는 침투 깊이 및 침투량 수치를 달성할 수 있는지 확인했다. 침투 깊이는 이들이 작용한 피부 내 위상으로써, 단면적은 로피탈의 정리에 따라 침투량(부피)에 대한 지표로써 비교했다.

결과적으로, *in vitro* 시험에서 KS 세럼은 MLP TP 실험군이 가장 높은 침투 깊이 및 단면적 수치를 보였고, CS 세럼 사용 실험에서는 DMCS가 가장 높은 침투 깊이 및 단면적 수치를 보였다. 특히, 이들은 모두 TP와 비교해 유의미한 수치 차이를 보여주었다. 지용성과 수용성의 특징을 가진 두 세럼의 동시적용 시험에서도 대조군과 유의미한 수치 차이를 나타냄으로써 동시적용의 가능성을 확인했다.

한편, 시험의 결과로 나타난 효능의 결과를 인체 적용시험으로 검증하기 위해 임상시험을 실시하였으며 화학적 자극 후와 비교하여 해당 제품을 사용한 시험군은 피부색 붉은 기(Redness Average), 경피 수분 손실량(g/m<sup>2</sup>h), 땀 부위의 부피(mm<sup>3</sup>) 등이 유의하게 감소하였음을 확인할 수 있었다.

본 연구에서는 물성이 다른 KS 세럼과 CS 세럼을 함께 적용해 지용성과 수용성 화장품이 가지는 장점을 결합하고 TP 제형에서 물성 차이로 인해 생기는 한계를 극복하기 위해 마이크로니들 기반의 이중기능 동시 적용 시스템을 제안한다. 새로운 동시 적용에 대한 시스템 연구는 물성 차이로 인해 각각 사용되는 유효성분들의 동시 적용 가능성을 시사하며, 새로운 형태의 유효성분 전달 시스템에 대한 첫걸음이라는 데에 그 의의가 있다.

# 목 차

## 논문 개요

I. 서론 .....	1
1. 연구의 필요성 및 의의 .....	1
2. 연구의 목적과 방법 .....	3
II. 이론적 배경 .....	5
1. 경피흡수의 원리와 경로 .....	5
2. 유효성분 .....	12
3. 이중 기능성 경피전달 시스템 .....	20
III. 실험 재료 및 방법 .....	27
1. 용어의 정의 .....	27
2. 시약 및 기기 .....	28
3. 실험재료 .....	31
4. 실험방법 .....	36
IV. 실험 결과 .....	39
1. 지용성 및 수용성 세럼의 피부 동시 적용을 위한 DF 시스템 .....	39
1) DMCS의 KS 세럼 사용 시 형태학적 안정성 평가 .....	39
2) MLP의 KS 세럼 혼합 시 형태학적 안정성 평가 .....	44
3) MLP의 CS 세럼 혼합 시 형태학적 안정성 평가 .....	45

2. <i>in vitro</i> 돼지 피부 KS, CS 세럼 적용실험 .....	46
1) KS 세럼 단독 적용 실험 .....	47
2) CS 세럼 단독 적용 실험 .....	51
3) 돼지 피부 Two-dyed 세럼 동시 적용실험 .....	55
3. DMCS의 DF 인체 적용 효능 확인을 위한 임상시험 .....	62
1) 피부세포 일차자극 안전성 시험 .....	63
2) 화학적 자극에 대한 피부 개선(진정, 장벽) 효능 평가 .....	67
V. 결론 .....	81

참 고 문 헌

ABSTRACT

부록

## 표 목 차

Table 1. Definition of Process of The MLPs .....	25
Table 2. Definition of Abbreviation .....	27
Table 3. Ingredient of KS Serum .....	28
Table 4. Ingredient of CS Serum .....	30
Table 5. Comparison of Average Fluorescence Intradermal Diffusion Values for KS Serum Penetration Area(n=5) .....	48
Table 6. Comparison of Average Fluorescence Intradermal Diffusion Values for KS Serum Penetration Depth(n=5) .....	48
Table 7. Comparison of Average Fluorescence Intradermal Diffusion Values for CS Serum Penetration Depth(n=5) .....	52
Table 8. Test Subject Selection and Exclusion Criteria .....	63
Table 9. Test Subject Selection and Exclusion Criteria .....	64
Table 10. Evaluation Procedure .....	65
Table 11. Skin Irritation Index Criteria .....	66
Table 12. Skin Irritation Result Score Sheet .....	66
Table 13. Test Subject Information .....	67
Table 14. Skin Irritation Test Results .....	67
Table 15. Test Request Items .....	68
Table 16. Test Product Information .....	69
Table 17. Test Subject Characteristics Survey Results .....	73

Table 18. Vapometer TEWL Measurement Results .....	75
Table 19. Antera 3D Skin Redness Analysis Results .....	78
Table 20. Volume Analysis Results of Antera 3D .....	79
Table 21. Test Subject Skin Adverse Reaction Evaluation Results .....	80

## 그림 목 차

Figure 1. A Schematic Representation of Five Different MN Types Used to Facilitate Drug Delivery Transdermally .....	11
Figure 2. Vitamin K' s Representative Efficacy on Skin Surface .....	13
Figure 3. Change in VAS Score Over Time in Patients in Pretreatment Group .....	14
Figure 4. Sucralfate' s Representative Efficacy on Skin Surface .....	16
Figure 5. Perfluorodecalin(C10F18) Structure .....	18
Figure 6. Perfluorodecalin' s Representative Efficacy on the Skin Surface .....	19
Figure 7. Schematic Illustration of DMN' s Function and DMCS' s Dual Function .....	24
Figure 8. Fabrication Process of the MLPs .....	25
Figure 9. Schematic Illustration of MLP' s Application and Dual Function .....	26
Figure 10. Morphological Character of DMCS .....	31
Figure 11. Morphological Character of MLP .....	32
Figure 12. Morphological Character of KS-DMCS .....	33
Figure 13. Morphological Character of KS-MLP .....	34
Figure 14. Morphological Character of CS-MLP .....	35
Figure 15. Diagram of DMCS' s Dual Function .....	39
Figure 16. Diagram of MLP' s Dual Function .....	40

Figure 17. KS-DMCS Morphological Stability Test and Disk Occupying Area Test .....	42
Figure 18. KS-MLP Morphological Stability .....	44
Figure 19. CS-MLP Morphological Stability Test .....	45
Figure 20. Top View of Optical Microscopy and Cross-sectional Fluorescence Detection for Each Experimental Group after KS Serum application .....	47
Figure 21. Comparison of Penetration Depth and Area of KS Serum Application Test Only .....	49
Figure 22. Top View of Optical Microscopy and Cross-sectional Fluorescence Detection for Each Experimental Group after CS Serum application .....	51
Figure 23. Comparison of Penetration Depth and Area of CS Serum Application Test Only .....	53
Figure 24. Top View of Optical Microscopy and Cross-sectional Fluorescence Detection for Each Experimental Group after KS and CS Serum application .....	56
Figure 25. Comparison of Serum Penetration Depth and Cross-Sectional Area Between KS and CS Serum on each Experimental Group .....	57
Figure 26. Comparison of Serum Penetration Depth and Cross-Sectional Area Between Only-treated Datas and Two-dyed Treated Datas .....	60
Figure 27. Skin Irritation Index .....	66
Figure 28. Comparative Graph of TEWL Changes Before and After Chemical Stimulation .....	74

Figure 29. Skin (Calming, Barrier) Image Against Chemical Irritation Using Antera 3D ..... 77

Figure 30. Comparative Graph of Redness Reduction Changes Before and After Chemical Stimulation ..... 77

Figure 31. Comparison Graph of Swelling Reduction Before and After Chemical Stimulation and Swelling Images of Antera 3D ..... 79

# I. 서론

## 1. 연구의 필요성 및 의의

화장품의 효능효과를 극대화하기 위해서는 피부에 도움이 되는 성분들을 어떻게 효율적으로 피부 내로 전달할 수 있는지가 중요하며 유효성분의 효과적인 경피 전달을 위해서는 우선 각질층 등의 피부 장벽을 극복해야 한다. 피부의 각질층(Stratum Corneum)은 편평한 모양의 각화세포(Cornified Cell)가 여러 층을 이루고 있으며 케라틴(Keratin)이라고 불리는 단백질이 각질세포를 채우고 있고, 각질세포 사이사이를 여러 성분으로 구성된 세포 간 지질이 채우고 있는 라멜라 구조(Lamella Structure)를 형성함으로써 외부의 스트레스나 자극으로부터 인체를 보호한다<sup>1)</sup>.

피부 장벽의 보호적 기능은 인체를 보호하는 역할을 하는 것과 동시에 화장품의 유효한 성분들 또한 피부 내로 쉽게 흡수되지 못하도록 방해<sup>2)</sup>하므로 화장품의 유효성분이 고유한 기능을 제대로 발현할 수 없게 되고 이에 화장품의 유효한 성분들을 원하는 깊이와 양으로 피부에 전달하는 방법에 대한 연구가 지속적으로 이루어지고 있다.

피부에 유효한 성분들을 전달하는 방식은 사용하기 편리하고 고통이 없는 피부 도포 방식(Topical, TP)에 적용하기 위한 제형(Formulation) 연구가 주를 이루었다. TP 방식은 최근 제형 기술의 발달로 기존 방식과 비교하여 좀 더 효과적으로 유효성분을 피부에 전달하는 코스메슈티컬(Cosmeceutical) 화장품<sup>3)</sup> 또는 기능성화장품 등의 종류가 많이 활용되고 있으며 사용자가 원하는

1) 이향우 (2008). *현대 피부학*. 광문각, p. 18.

2) Honeywell-Nguyen, P. L., Bouwstra, J. A. (2005). Vesicles as a tool for transdermal and dermal delivery. *Drug Discovery Today. Technologies*, 2(1), pp. 67-74.

3) 코스메슈티컬(cosmeceutical)은 화장품을 뜻하는 단어 코스메틱(cosmetic)과 약품을 의미하는 단어 파마슈티컬(pharmaceutical)의 치료개념을 첨가하여 만들어진 합성어임.

만큼, 원하는 면적에 직접 도포 할 수 있다는 장점이 있지만 피부 장벽의 보호 효과로 인한 효능 감소와 문지르는 힘과 횡수, 시간 등의 차이로 인한 화장품 효능의 발현 편차가 크게 나타날 가능성이 존재한다.

TP 제형 화장품은 크게 오일 기반 용매 및 지질 성분을 사용하여 지용성의 특성을 가지는 화장품과 정제수 기반 용매 및 친수성 성분을 사용하는 수용성의 성질을 가지는 화장품의 두 가지로 구분할 수 있다. 일반적으로 지용성 성분의 경우 보습과 수분 유지, 피부 보호 등에 장점이 있지만 무거운 질감과 사용자의 피부 상태에 따라 피부 자극이 일어나는 등 수용성 성분에 비해 사용자의 불편감이 더 느껴지는 단점이 있다. 한편, 수용성 성분은 피부 자극이 적고 안정적이며 흡수가 쉽다는 장점이 있지만 약물 전달의 한계성과 낮은 지속력 등의 한계가 있다.

각질층(Stratum Corneum) 및 표피(Epidermis)층 상부에서 효능을 가지는 지용성 성분과 표피층 전체에 효능을 보이는 수용성 성분을 함께 경피에 전달한다면 더욱 광범위하고 극대화된 효능을 나타낼 것으로 예상되나 두 성분은 밀도 차이로 인해 층 분리가 일어나거나, 순차적으로 피부에 적용하더라도 서로에 의한 척력으로 인해 효과가 감소하는 한계 때문에 동시 적용이 가능한 제품은 여전히 개발되지 않고 있다. 따라서 이러한 한계점을 극복하면서 지용성 및 수용성 유효성분들의 효율적인 피부전달을 통해 각각의 피부 내 작용 위상과 효능을 달성하려면, 물성 차이를 극복할 수 있는 이중 기능성(Dual Functional, DF)을 가지는 기술의 개발이 필요하다.

본 연구에서는 용매의 성질이 서로 다른 화장품의 유효성분을 동시에 전달하기 위한 DF 방식을 개발하여 피부에 적용하기 위한 이론적 근거를 제시하고자 한다. 이에 이중 기능성을 발현할 수 있는 방식으로 용해성 마이크로니들 채널링 시스템(Dissolving Microneedle Channeling System, DMCS)과 마이크로니들 유사입자(Microneedle-Like Particles, MLP)를 활용하여 지

용성 성분과 수용성 성분을 해당 방식에 적용하고 물성이 서로 다른 두 성분의 동시 작용 가능성과 이중 기능성을 확인하고자 한다. 이를 위해 지용성의 세럼(Serum)과 수용성의 세럼(Serum)을 제작하고 이를 DMCS와 MLP에 적용시킨 다음 *in vitro* 돼지 피부 실험을 통해 지용성, 수용성 각 세럼의 단독 사용 시 침투 깊이 및 단면적을 비교하고 기기 분석 및 인체 실험 등을 통하여 화장품에서의 응용 가치와 잠재적 가능성을 탐색하고자 한다.

## 2. 연구의 목적과 방법

본 연구에서는 DMCS와 MLP를 사용하여 지용성인 세럼과 수용성인 세럼을 함께 적용해 이들이 각각 가지는 장점을 결합하고 TP 방식 적용 시 물성 차이로 인해 생기는 한계를 극복하기 위한 경피전달 방법을 제안하고자 한다.

DMCS는 용해성 마이크로니들(Dissolving Microneedle, DMN)의 한 종류로, 기존 마이크로니들 자체에 포함된 약물만을 전달하던 방식에 외부 액상 개념을 도입하여 성질이 서로 다른 두 종류의 성분을 피부로 전달하는 방식이며<sup>4)</sup>, MLP는 TP 방식을 기반으로 TP 제형 화장품에 MLP 입자를 일정 배합으로 혼합하여 TP 과정에서 MLP 입자가 피부 위에서 이동하며 물리적인 경피 흡수 채널을 형성하게 된다<sup>5)</sup>.

따라서 *in vitro* 돼지 피부 실험을 통해 지용성, 수용성 각 세럼의 단독

---

4) Sim, J. H., Gong, S. D., Kang, G. W., Jang, M. G., Yang, H. S., Park, J. S., Kim, Y. C., Lee, H. K., Jung, H. J., Kim, Y. S., Jeon, C. S., Ahn, H. R., Kim, M. K., Choi, J. B., Lee, H., Jung, H., I. (2022). Enhanced Micro-Channeling System via Dissolving Microneedle to Improve Transdermal Serum Delivery for Various Clinical Skincare Treatments. *Pharmaceutics*, *14*(12), 2804, pp. 1-18.

5) Tadros, A. R., Romanyuk, A., Miller, I. C., Santiago, A., Noel, R. K., O'Farrell, L., Kwong, G. A., & Prausnitz, M. R. (2020). STAR particles for enhanced topical drug and vaccine delivery. *Nature medicine*, *26*(3), pp. 341-347.

사용 시 침투 깊이 및 단면적을 비교하여 어떤 방식이 보다 더 효율적으로 유효성분을 전달하는지 검증하고 두 세럼이 DMCS와 MLP를 통해 함께 사용 되었을 때 물성 차이로 인한 성분 전달의 한계가 발생하는지, 목표하는 침투 깊이 및 침투량 수치를 달성하여 피부에 유효한 성분이 더 많이 피부 내로 전달되는지를 확인하여 두 성분의 동시 적용에 있어 해당 방식의 DF를 증명하고자 하는 것이 본 연구의 목적이다.

본 연구의 방법은 다음과 같다.

첫째, 비타민 K(Vitamin K) 3%와 수크랄페이트(Sucralfate) 0.05%를 포함하는 수용성의 KS 세럼을 제조하고 동시 적용을 위해 퍼플루오로데칼린(Perfluorodecalin) 7.5%를 함유하는 수용성의 CS 세럼을 제조한다.

둘째, DMCS와 MLP를 제작하고 준비된 KS, CS 세럼을 점착한 다음 DMCS와 MLP의 형상에 문제가 발생하지 않는지에 대한 안정성을 확인한다.

셋째, 안정적이고 효율적인 시험 결과 측정을 위해 세럼을 형광물질로 염색하여 TP와 DMCS, MLP에 적용하고 *in vitro* 돼지 피부 적용시험을 통해 해당 성분의 침투 깊이와 단면적을 측정하여 비교 분석한다.

넷째, 제조된 세럼과 DMCS, MLP를 새로운 제품으로써의 활용 가능성을 탐색하기 위해 인체 적용 임상시험을 진행하고 피부접촉 일차자극 안전성 시험, 화학적 자극에 대한 피부 개선 효능평가 등에 대한 객관적 결과를 검증함으로써 제품화에 대한 근거를 제시한다.

## II. 이론적 배경

### 1. 경피흡수의 원리와 경로

#### 1) 경피흡수의 원리

피부는 전신을 둘러싸고 있으며 표피, 진피, 피하지방의 3층 구조로 이루어져 있는데 가장 외부에 위치한 표피에는 각질층(Stratum Corneum)이 존재하기 때문에 외부의 여러 자극원으로부터 인체를 보호하는 역할을 한다<sup>6)</sup>. 각질층은 편평한 각화세포가 여러 층의 구조를 이루고 있으며 소수성의 불용성 섬유상 단백질인 케라틴이 각질세포를 채우고 있고, 각질세포 사이를 세라마이드(Ceramid), 콜레스테롤(Cholesterol), 자유지방산(Free Fatty Acid) 등으로 구성된 세포 간 지질형태의 라멜라 구조(Lamella Structure)를 이루고 있다<sup>7)</sup>. 이러한 피부의 구조적 특징으로 수분 증발은 억제되고, 외부의 스트레스나 자극으로부터 인체를 보호할 수 있게 되었지만 화장품의 유효성분 또한 쉽게 흡수하기 어렵다.

인지질(Phospholipid), 스펅고미엘린(Sphingomyelin)<sup>8)</sup>, 콜레스테롤 등을 함유하는 일반적인 생체막의 경우 수분이나 물에 잘 녹는 분자량이 낮은 물질에 대한 투과성이 강해 보호 장벽으로서의 역할을 잘 수행하지 못하지만 피부 각질층의 세라마이드, 콜레스테롤, 자유지방산 등의 지질은 직선적으로 잘 연결되어 있기 때문에 수분과 친수성 물질의 투과를 억제하는 기능을 수행한다<sup>9)</sup>. 일반적으로 각질층을 통한 물질의 흡수는 세포 간 경로와 직접 세포

6) 이향우 (2008). *op. cit.*, p. 18.

7) Honeywell-Nguyen PL, Bouwstra JA (2005). *op. cit.*

8) 가수분해로 인산, 콜린(choline), 스펅고신(sphingosine) 및 지방산을 생성하는 인지질의 일반 명칭. 주로 신경조직과 막에 널리 존재함.

9) 안성구, 황상민, 최응호, 이원수 (1999). 피부장벽과 각질층의 형태학적 특징. *한국피부장벽학회지*, 1(1), pp. 22-28.

투과(Transcellular) 경로를 통하여 이루어진다<sup>10)</sup>. 따라서 피부는 각질층 장벽에 의해 유효성분의 흡수가 어렵고 우수한 효능을 가진 성분의 경우에도 피부에 적용 시 그 효과를 발현하기 어렵다.

피부를 통한 전신 효과를 나타내는 것을 경피약물전달시스템(Transdermal Drug Delivery System: TDDS) 또는 경피 흡수제제 라고 하며 국소에만 작용을 나타내는 목적으로 사용되는 것을 국소 약물전달 제형(Topical Drug Delivery Dosage Form)이라고 한다<sup>11)</sup>. 일반적인 경피흡수 원리와 경로는 유효성분이 각질층으로 성분의 확산(Diffusion), 분배(Division)가 이루어져 침투가 일어나고 표피를 통해 진피로 확산되며 진피에서 모세혈관으로 흡수된 후 전신(Systemic Circulation)으로 전달되는 과정을 거친다. 표피와 진피에서는 성분의 이동이 각질층에 비해 훨씬 빨리 일어나며 모세혈관으로의 전달도 용이하다. 그러므로 각질층은 경피 투과에 있어서 가장 큰 장벽(Barrier)이라 할 수 있다<sup>12)</sup>.

이온화된 약물이나 일부 수용성 약물들은 피부 부속기관을 통한 흡수 속도가 각질을 통한 것보다 빠르다. 이들 부속기관은 피부 표면적의 0.1%를 차지하므로 이를 통한 피부 흡수량은 매우 적다. 그러므로 대부분의 성분들은 각질층을 통해 흡수되고, 이 경로는 각질세포 직접 통과(Intercellular) 경로와 각질세포 사이 비극성 지질층 통과 경로로 나누어진다. 그러나 각질형성 세포는 거의 결정구조인 케라틴(Keratin)으로 구성되어 있어 세포 내를 통한 확산이 어렵기 때문에 각질세포 직접 통과 경로가 주된 흡수 경로이며 각질세포 직접 통과 경로 지질에 대한 유효성분의 분배계수(Partition Coefficient)에 의해 유효성분의 흡수가 결정된다<sup>13)</sup>.

---

10) 정지연, 한효선 (2014). 화장품의 경피 흡수에 대한 최신 연구 동향. *대한피부미용학회지*, 12(5), p. 598.

11) 김은주, 정현기, 김성준 (2010). 마이크로니들 시술에 의한 발효제품의 피부 재생 및 항상성 강화 기술. *한국생물공학회지*, 25(2), pp. 116-122.

12) *Ibid.*

13) *op. cit.*

## 2) 피부 도포 방식

일반적으로 경피흡수 촉진을 위한 방법에서 가장 많은 부분을 차지하는 것은 제형적 접근법이며 첫째 pH 감응성의 고분자로 이루어진 수화젤을 활용하는 방법<sup>14)</sup>, 둘째 소수성 활성성분을 수용액상에 분산시키는데 있어서 효율적인 고분자 마이셀(Micelle)<sup>15)</sup>, 셋째 100~500 nm의 입자 크기를 갖는 나노 에멀전(Nano Emulsion)<sup>16)</sup>, 넷째 세포막 또는 각질층의 세포 간 지질과 구조적으로 유사한 지질 이중층으로 구성된 리포솜(Liposome)<sup>17)</sup>, 마지막으로 리포솜과 비교하여 막을 좀 더 유연하고 변형이 쉬운 상태로 만든 제형으로서 에토솜(Ethosome)과 탄성리포솜(Elastic Liposome)<sup>18)</sup>을 들 수 있다.

### ① 고분자 수화젤

고분자 수화젤은 외부환경에 불안정한 활성물질을 화장품 제형 내에서는 안정하게 보존하고, 피부에 도포 시 빠른 방출로 피부에 흡수될 수 있는 시스템을 장착한 방법이다<sup>19)</sup>. 공유결합, 수소결합 또는 물리적 결합 등에 의해 가교된 친수성 고분자로서 수용액에서 다량의 물을 내부에 함유하여 팽윤할 수 있는 3차원 네트워크 구조를 갖는 물질이다. 특히 pH 감응성을 가지는 P(MAA-co-PEGMA) 수화젤은 주변의 pH변화에 따라 수화젤 네트워크의 구조적 변화를 일으켜 선별적으로 탑재된 물질의 방출을 조절할 수 있다<sup>20)</sup>.

14) 양주승, 김범상 (2013). pH 감응성 P (MAA-co-PEGMA) 수화젤이 알부민의 방출과 안정성에 미치는 영향. *폴리머*, 37(3), pp. 262-268.

15) 임규남, 김선영, 김민지, 박수남 (2012). Quercetin과 Rutin을 함유하는 PCL-b-PEG 고분자 미셀의 특성 및 피부 흡수에 관한 In vitro 연구. *폴리머*, 36(4), pp. 420-426.

16) 원보령, 강명규, 안유진, 박수남 (2009). 에멀전 반전법으로 제조된 퀘세틴을 함유하는 나노에멀전에 대한 에탄올의 영향. *대한화장품학회지*, 35(2), pp. 79-89.

17) Elsayed, M. A., Abdallah, Y., Naggar, F., Khalafallah M. (2007). Deformable liposomes and ethosomes: Mechanism of enhanced skin delivery. *Int. J. Pharm.*, 322(1-2), pp. 60-66.

18) Dubey, V., Mishra, D., Jain, N. K. (2007). Melatonin loaded ethanolic liposomes : physicochemical characterization and enhanced transdermal delivery. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 67(2), pp. 398-405.

19) 정지연, 한효선 (2014). *op.cit.*, p. 599.

20) 양주승, 김범상 (2013). *op. cit.*

## ② 고분자 마이셀

고분자 마이셀은 친수성 고분자(Shell)와 소수성 고분자(Core)가 블록 공중합체의 형태로 결합되어 소수성 활성성분을 수용액상에 분산시키는데 효율적인 방법으로 고분자 마이셀의 소수성 고분자는 소수성 약물이나 활성성분을 담지하는 역할을 하고 친수성 고분자는 활성성분을 보호하는 역할을 한다. 따라서 고분자 마이셀은 소수성 활성성분을 수용액상에 분산시키는데 효율적이며 고분자층의 분해 속도 및 생체 자극 반응 정도에 따라 활성성분의 방출 속도를 다양하게 제어할 수 있다는 장점이 있다<sup>21)</sup>.

## ③ 나노 에멀전

나노 에멀전(Nano Emulsion)은 100~500 nm의 입자 크기를 갖는 에멀전(Emulsion)의 한 종류로 일반 에멀전과 달리 입자들 사이 응집 현상이나 합일 현상이 없어 낮은 점도 조건에서도 장기간 안정성을 보유하는 특징을 가진다<sup>22)</sup>.

입자 크기의 특성으로 투명 또는 반투명으로 보이며 일반 에멀전에 비해 활성 성분의 높은 경피흡수를 나타내어 화장품 분야에서 다양하게 연구되고 있다<sup>23)24)</sup>. 또한 제형 자체의 안정성이 있으며 유효성분의 캡슐화를 통해 그 소재의 안정성을 확보할 수 있고, 입자 사이즈가 매우 작기 때문에 피부 투과율을 높일 수 있는 장점이 있다.

---

21) 정지연, 한효선 (2014). *op. cit.*, p. 601.

22) 원보령, 강명규, 안유진, 박수남 (2009). *op. cit.*

23) Alam, M. D., Shrestha, L. K., Aramaki, K. (2009). Glycerol effects on the foamation and rheology of cubic phase and related gel emulsion. *J. Colloid Interface Sci.*, 329, pp. 366-371.

24) Asua J. M. (2002). Miniemulsion polymerization. *Prog. Polym. Sci.*, 27, pp. 1283-1346.

#### ④ 리포솜

리포솜(Liposome)은 세포막, 각질층 세포 간 지질과 유사한 이중지질층의 구조로 되어 있어 세포막과 융합하여 유효성분을 효율적으로 세포 내로 전달함으로써 활성 성분을 효율적으로 피부에 침투시킬 수 있는 전달체이지만 리포솜(Liposome)의 형태인 이중지질층의 불안정성, 낮은 유화안정성, 낮은 포집 효율과 같은 문제점도 발생한다<sup>25)</sup>.

#### ⑤ 에토솜

에토솜(Ethosome)이란 리포솜보다 피부 흡수 효과를 높이기 위한 방법으로 막을 좀 더 유연하게 변형이 쉬운 상태로 각질세포 사이의 좁은 틈을 더 잘 통과할 수 있게 만든 제형이다<sup>26)</sup>.

이를 위해 에토솜(Ethosome)은 피부 투과 증진제로 알려진 에탄올(Ethanol)에 인지질을 용해시켜 만드는데 에탄올은 지질의 극성 머리 부분과 작용하여 계면장력을 감소시킴으로써, 각질층 안에 존재하는 지질 막의 계면장력을 감소시키며, 베지클(Vesicle) 자체의 막을 유연하게 만든다<sup>27)</sup>. 이로써 피부 장벽은 느슨해지며 에토솜의 막은 유연해지고 변형이 쉽게 이루어진다. 이러한 특징으로 인해 에토솜은 활성성분의 피부 내부 전달에 있어 효과적이고 더 깊숙한 곳까지 활성물질을 전달할 수 있게 된다<sup>28)</sup>.

---

25) Elsayed, M. A., Abdallah, Y., Naggar, F., Khalafallah, M. (2007). *op. cit.*

26) Dubey, V., Mishra, D., Jain, NK. (2007). *op. cit.*

27) Dubey, V., Mishra, D., Dutta, T., Nahar, M., Saraf, D. K., Jain, N. K. (2007). Dermal and transdermal delivery of an anti-psoriatic agent via ethanolic liposomes. *J. Control. Release, 123*(2), pp. 148-154.

28) Adachi, T., Takahashi, H., Ohki, K., Hatta I. (1995). Interdigitated structure of phospholipid-alcohol systems studied by x-ray diffraction. *Biophysical J., 68*(5), pp. 1850-1855.

### 3) 용해성 마이크로니들(Dissolving Microneedle)

마이크로니들(Microneedle, MN)은 미세한 바늘로 피부에 유효성분을 전달함으로써 조직 내 원하는 부위에 유효약물의 전달이 가능하며 부작용에 의한 위험을 최소화할 수 있다. 이러한, MN은 기존 경피형 제제 시스템의 문제점인 각질층에 의한 약물 전달의 한계를 극복할 수 있는 새로운 형태의 전달 방식으로 각질층에 물리적으로 작은 구멍을 뚫어 그 통로를 이용하여 약물을 전달하는 방식이다<sup>29)</sup>.

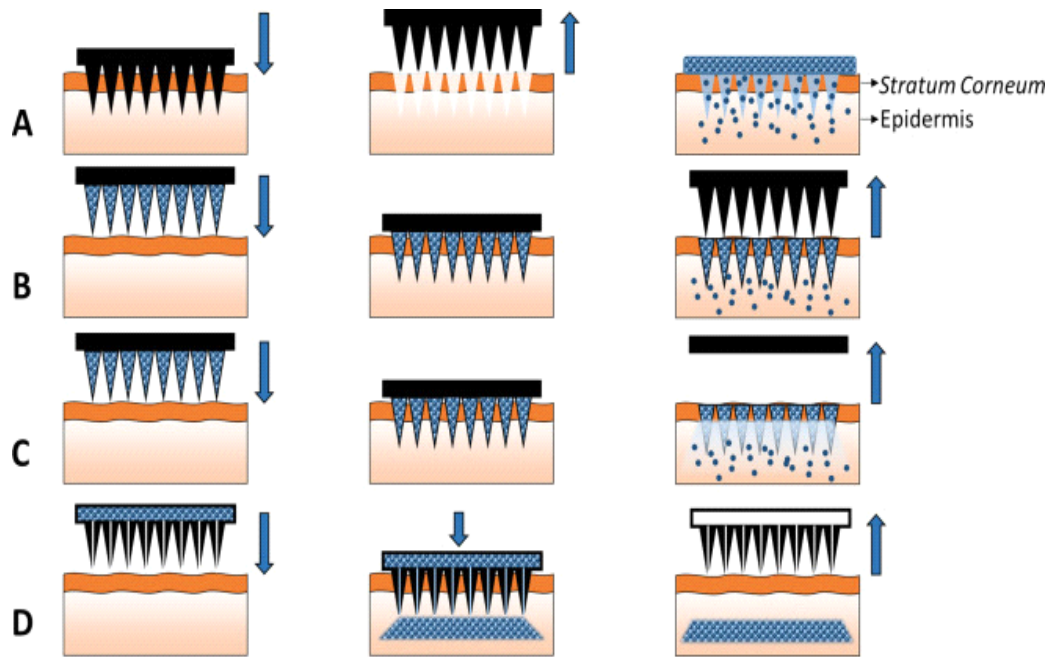
MN의 종류는 약물의 사용방법에 따라 다양한 형태와 방식이 존재하고 있으나 대표적으로 활용되는 네 가지 종류의 MN은 다음과 같이 그 형상과 기능을 설명할 수 있다.

첫째, 약물을 MN 자체에 함유시켜 각질층을 뚫고 약물을 전달하는 방식으로 약물 전달 속도가 느려 오랫동안 적용하고 있어야 하는 단점을 가지고 있으나 MN을 형성하고 있는 물질을 모두 녹일 수 있어 니들(Needle)의 잔여물이 남지 않아 안전하고 용해성 고분자의 분자량에 의한 녹는 속도 조절이 가능하기 때문에 서방형 제형으로 약물 전달이 가능한 용해성 마이크로니들(Dissolving Microneedles)이 있다. 둘째, 피부표면에 미세구멍을 생성하는 피부 전처리(Skin Pretreatment)용으로 사용하여, 피부에 미세 구멍이 생성되면 이곳에 약물 패치를 얹혀 지속적으로 약물을 전달시키는 방식의 고체 마이크로니들(Solid Microneedles)이 있다. 셋째, 수용성 기질을 가지고 있는 약물을 니들 표면에 코팅을 한 뒤 빠르게 약물을 피부 내부로 전달시키고 니들을 제거하는 형식으로 이뤄진 코팅 마이크로니들(Coated Microneedles)이 있다. 마지막으로 니들의 개수가 하나인 단일형과 여러 개인 복합형으로 니들의 길이가 수 mm 이하여서 기존 피하주사가 가지고 있는 단점인 고통을 최소화시킬 수 있지만 배압(Back Pressure)이 높을 수 있어 흐름제어(Flow Control)

---

29) 한상국, 하현용, 이승준 (2019). 생분해성 히알루론산과 한약소재 금은화를 융합한 마이크로 니들 어레이의 제조. *폴리머*, 43(4), p. 541.

가 정교해야 하는 할로우 마이크로니들(Hollow Microneedles)로 구분할 수 있다<sup>30)</sup>. <Figure 1>은 다양한 종류의 MN과 그 적용 방식을 나타낸 개념도이다.



**Figure 1.** A Schematic Representation of Four Different MN Types used to Facilitate Drug Delivery Transdermally<sup>31)</sup>.

(A) Solid MNs for increasing the permeability of a drug formulation by creating micro-holes across the skin. (B) Coated MNs for rapid dissolution of the coated drug into the skin. (C) Dissolvable MNs for rapid or controlled release of the drug incorporated within the microneedles. (D) Hollow MNs used to puncture the skin and enable release of a liquid drug following active infusion or diffusion of the formulation through the needle bores.

30) Eneko Larraneta, Rebecca, E. M., Lutton, A., Woolfson, D., Donnelly, R. F. (2016). Microneedle arrays as transdermal and intradermal drug delivery systems: Materials science, manufacture and commercial development. *Materials Science and Engineering R 104*, pp. 1-32.

31) *Ibid.*

## 2. 유효성분

### 1) 비타민 K(Vitamin K)

비타민(Vitamin)은 피부 건강을 위해 필수적인 영양소이기도 하며 산소와 영양분을 피부로의 공급을 통한 피부 톤 개선, 피부 염증 완화, 피부 손상 및 치유에 도움을 주는 등의 피부 미용 관련 효능과 효과가 있는 것으로 알려져 있다<sup>32)</sup>. 그 중 비타민 K(Vitamin K)는 지용성 비타민의 한 종류로서 일반적으로 글루탐산(Glutamic acid)을 카르복실(Carboxylic)화 하여  $\gamma$ -카르복시 글루탐산( $\gamma$ -Carboxyglutamic Acid)으로 전환하는 과정에서 필수적인 보조인자로 작용하여 응고 단백질을 합성하는데 관여하며 간에서 혈액응고에 영향을 주는 단백질인 프로트롬빈(Prothrombin)을 형성하는 과정에 관여한다<sup>33)</sup>.

비타민 K는 자연상태의 비타민 K1(Phytonadione), 장내 정상세균에 의해 합성되는 비타민 K2(Menaquinone), 그리고 합성 유도체인 비타민 K3(Menadione), K4(Menadiol)의 4가지 형태로 존재하며 대부분 지용성이지만 비타민 K3를 비롯한 일부는 수용성이며 가장 흔하게 사용되는 것은 비타민 K1으로 주로 저프로트롬빈혈증이나 비타민 K 부족, 간질환이 있을 때 혹은 쿠마린(Coumarin) 등에 대한 해독이 필요할 때 사용되었으나, 최근에는 레이저 시술 후 사용하는 화장품이나 미백연고 등의 성분에 함유되어, 외용제의 형태로도 사용되고 있다<sup>34)</sup>.

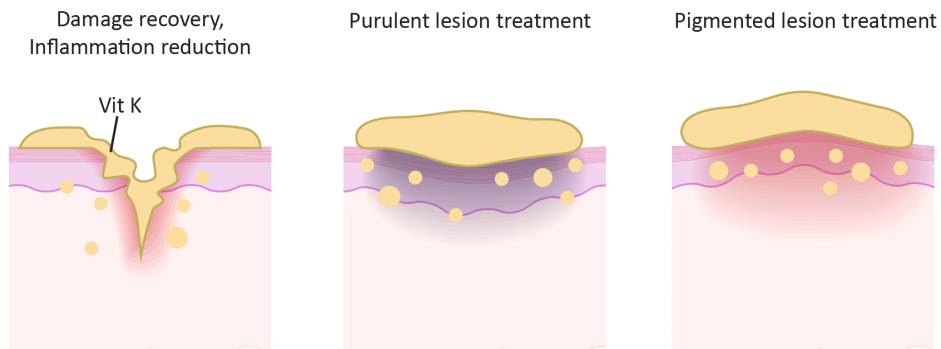
피부미용분야에서 비타민 K가 사용되는 이유는 주사 등의 색소성 병변과 레이저 후 발생하는 자반성 병변(멍)의 빠른 회복에 도움이 되는 것으로 알

32) 김설미, 김은화 (2009). 안면 피부관리와 항산화 비타민 섭취의 피부건강 상태 변화. *대한 피부미용학회지*, 7(4), pp. 111-125.

33) 이성웅, 성지혜, 최용민, 김영화 (2015). 국내에서 소비되는 상용 식품의 비타민 K1 함량 분석. *한국식품영양과학회지*, 44(8), p. 1194.

34) 이흥선, 이현경, 김성언, 박건, 손숙자 (2007). 미용목적으로 병변 내 주사 후 발생한 비타민 K1 피부염 1예. *대한피부과학회지*, 45(4), p. 405.

려져 있기 때문이다<sup>35)</sup>. 안면 부위의 자반은 미용 시술을 꺼리게 되는 가장 큰 장벽으로 작용하기 때문에 자반의 신속한 제거는 미용 시술의 활성화를 위해 매우 중요한 문제이다. <Figure 2>는 비타민 K가 손상을 입은 피부에 어떠한 방식으로 작용하는지에 대한 작용기전을 나타낸 개념도이며 관련 선행연구들을 정리하면 다음과 같다.



**Figure 2.** Vitamin K's Representative Efficacy on Skin Surface.

Shah, N. S. 외 (2022)는 레이저치료 후 발생하는 자반을 완화하기 위한 비타민 K의 효과에 대한 연구에서 22명의 환자에 대한 무작위 이중맹검 연구를 통해 레이저 치료 후 비타민 K 크림으로 치료한 환자들이 위약으로 치료한 대조군과 비교하여 자반의 심각성이 현저히 낮은 것을 밝혀진 바 있다. 특히 해당 연구에서는 국소 비타민 K에 대한 효과는 레이저 시술 전 전 처리 보다 치료 후 초기에 적용하는 것이 훨씬 효과가 좋음이 <Figure 3>과 같이 증명되었다<sup>36)</sup>.

35) Elson, M. L. (1995). Topical phytonadione (Vitamin K1) in the treatment of actinic and traumatic purpura. *Cosmet Dermatol*, 8, pp. 25-27.

36) Shah, N. S., Lazarus, M. C., Bugdodel, R., Hsia, S. L., He, J., Duncan, R., Baumann, L. (2002). The effects of topical vitamin K on bruising after laser treatment. *J Am Acad Dermatol* 47(2), pp. 241-244.

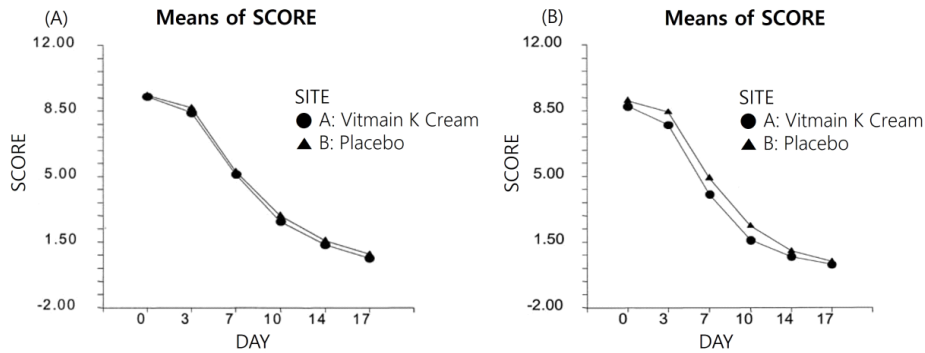


Figure 3. Change in VAS Score over Time in Patients in Pre-treatment Group.  
 (A)  $p = .857$ . (B)  $p = .0498$ .

또한 국소 비타민 K가 환자의 피부 상처 치유 과정에 미치는 영향을 알아보기 위해 고주파 전기소작에 대한 적응증이 있는 63명의 환자를 대상으로 비타민 K 크림(Vitamin K Cream), 페니토인크림(Phenytoin Cream) 그리고 유세린(Eucerin)을 2주간 투여한 후 피부과 전문의를 통해 평가한 결과 국소 비타민 K에 의해 생성된 효과는 상처수축 및 완전회복까지의 시간과 같은 매개변수에서 유세린 그룹과 비교하였을 때 상당한 차이를 보여주는 것이 증명된 바 있다<sup>37)</sup>.

Elson, M. L. (1995)은 광선 혹은 외상으로 인한 자반에 하루 2번 1% 비타민 K1을 도포하여, 자색반이 빠르게 소실되며, 또한 발생할 자색반의 빈도가 감소한다고 하였고, 색소 레이저 시술 후 발생한 자반에 하루 2번 비타민 K1을 도포하였을 때, 매개제(Vehicle)를 도포했을 때보다 자반이 빠르게 소실되며<sup>38)</sup> 눈 주위의 과색소 침착된 부위에 비타민 K1과 레티놀(Retinol)을

37) Nader Pazyar, Gholamreza Houshmand, Reza Yaghoobi, Ali Asghar Hemmati, Zahra Zeineli, Behnam Ghorbanzadeh (2019). Wound healing effects of topical Vitamin K: A randomized controlled trial. *Indian J Pharmacol.* Mar-Apr; 51(2), pp. 88-92.

38) Elson, M. L. (1995). *op. cit.*, pp. 25-27.

사용하여 효과적으로 치료하였다는 연구도 있다<sup>39)</sup>. 하지만 물리적 외상 때문에 발생한 자색반에 0.5% 비타민 K1 크림과 위약을 사용한 결과 유의미한 차이가 없었다는 연구도 있으므로 국소 사용된 비타민 K1의 효과에 대해선 좀 더 많은 논의가 필요하다<sup>40)</sup>.

## 2) 수크랄페이트(Sucralfate)

수크랄페이트(Sucralfate)는 1981년 처음 개발된 의약품이며, 수크랄페이트의 염 부분이 위벽에 있는 피브로인(Fibroin)과 결합하여 하나의 막을 형성하고 위벽을 코팅하여 위산, 담즙 등으로부터 위를 보호하고, 위의 통증을 완화시킴으로써 위에 통증을 느낄 때 섭취하는 제산제로 활용되며 세포 재생이 이루어져 손상된 위벽을 재생시키는데 도움을 준다<sup>41)</sup>.

이런 효능으로 화상 연고로도 개발되었으며 혈류를 개선시켜주고, 피부조직에 있는 손상된 점막을 치유해 주는 효과를 가지며 화상에 의한 피부 조직 손상을 개선시켜주고, 피부 재생력을 향상시켜주는 것으로 알려져 있다. 이러한 효능으로 화장품 원료로 주목을 받고 있지만, 용해가 어렵다는 문제가 있어 화장품으로는 크림 제형에 국한되어 있으며 피부 치료를 받은 후 자극받아 연약해진 피부를 비롯해 트러블로 민감해진 피부, 갈라진 피부, 거칠어진 피부, 아기 엉덩이 발진, 침이나 독으로 인한 입술 주위 상처를 진정시키고자 하는 경우 등에 사용된다<sup>42)</sup>.

여러 연구를 통해 수크랄페이트 크림(Sucralfate Cream)이 피부 표피층의 세포 증식을 가속화하여 표피와 진피를 두꺼워지게 함으로써 피부상처의 재

---

39) Elson M. L., Nacht S. (1999). Treatment of periorbital hyperpigmentation with topical vitamin K/vitamin A. *Cosmet Dermatol* 12, pp. 32-34.

40) Kovacs R. K., Bodai L, Dobozy, A., Kemeny, L. (2004). Lack of the effect of topical vitamin K on bruising after mechanical injury. *J Am Acad Dermatol* 50(6), pp. 982-983.

41) (주)세레코 (2017), 수크랄페이트의 용해 방법, 수크랄페이트를 포함하는 액상 화장품 및 그 제조방법, 대한민국 특허청 KR101982837B1.

42) *Ibid.*

생에 어느 정도 효능이 있다는 것으로 알려져 있다. 이러한 수크랄페이트의 효과는 다양한 곳에서 확인<sup>43)</sup>할 수 있으며 수크랄페이트 작용 기전의 모식도는 <Figure 4>와 같이 나타낼 수 있고 관련 있는 분야의 선행연구 내용을 정리하면 다음과 같다.

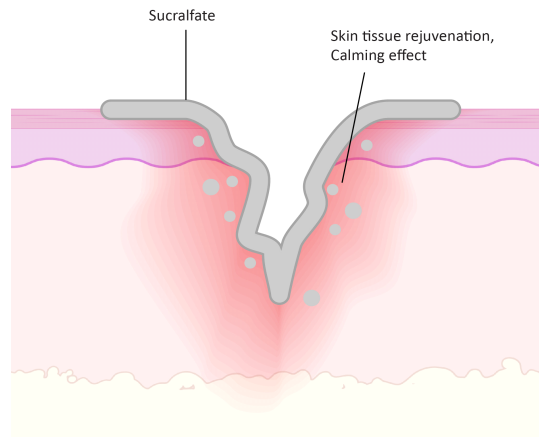


Figure 4. Sucralfate' s Representative Efficacy on Skin Surface.

Abdel et al. (1994)은 전자빔 치료를 받고 있는 환자들을 대상으로 한 무작위 이중 맹검연구를 통해 수크랄페이트 크림이 피부에 나타날 수 있는 급성질환을 예방한다는 것을 증명하였다. 또한 본 연구에서는 수크랄페이트 크림은 표면 피부층의 세포 증식을 통해 피부 재생의 활성효과를 가지는 것으로 밝혀냈으며 특히 방사선을 통한 치료로 인한 피부질환의 경우에도 피부회복을 증진시킨다는 것을 밝혀냈다<sup>44)</sup>.

한편 다른 연구에서 2도 및 3도 화상에 대한 국소 수크랄페이트 크림의 효능을 테스트하기 위해 수크랄페이트 크림으로 치료하는 그룹과 위약 치료

43) Szabo, S., Vattay, P., Scarbrough, E., Folkman, J. (1991). Role of vascular factors, including angiogenesis, in the mechanisms of action of sucralfate. *Am J Med.*, 91(2), pp. 158-160.

44) Abdel Maiche, Olli-Pekka Isokangas, Pentti Gröhn (1994). Skin Protection by Sucralfate Cream During Electron Beam Therapy. *Acta Oncologica*, 33(2), pp. 201-203.

를 하는 그룹으로 구분하고 치료를 시행한 결과 수크랄페이트 크림을 사용한 그룹의 치료기간이 18.8일, 다른 국소제의 경우 24.6일로 나타나는 것을 확인하였으며 이중 맹검연구에서도 수크랄페이트로 치료한 부위의 치료가 더 빠르게 진행되는 것을 확인하였다<sup>45)</sup>.

Reno et al. (2023)의 연구에서는 치질 절제술 후의 통증과 상처치료를 위해 수크랄페이트 크림이 얼마나 효과적인가를 규명하기 위한 연구를 진행하였으며 국소 수크랄페이트의 사용이 수술 후의 상처개선에 유의미한 효과가 있음을 밝혀낸 바 있다<sup>46)</sup>.

이와 같은 선행연구의 결과를 종합하여 볼 때 비타민 K(Vitamin K)와 수크랄페이트(Sucralfate)는 미용 시술로 발생할 수 있는 대표적 부작용인 자반성 병변과 피부 손상의 개선에 유효한 영향을 줄 수 있을 것으로 판단된다.

### 3) 퍼플루오로데칼린(Perfluorodecalin)

산소는 피부 탄력 향상, 주름 개선, 피부 톤 완화, 여드름 치료, 피부 재생 촉진 등의 다양한 피부 문제 개선과 피부의 보습과 수분 공급에도 도움을 줄 수 있어 순수 산소를 피부미용에 활용하기 위한 다양한 시도들이 있다.

<Figure 5>의 화학식으로 이루어진 퍼플루오로데칼린(Perfluorodecalin)은 플루오린(Fluorin)과 탄소의 화합물로 많은 산소를 용해시키는 물질로 대기 중의 산소 농도와 비슷한 약 21% 이상(최고 45%)의 산소를 녹일 수 있는 물질로 알려진 바 있다. 퍼플루오로데칼린은 피부에 산소를 용해 및 전달하는 기능으로 인해 화장품 및 개인 케어 제품에 피부 조절제로 활용이 가능하다<sup>47)</sup>.

---

45) Anjana Banati, Siti Roy Chowdhury, Saswati Mazumder (2001). Topical use of Sucralfate Cream in second and third degree burns. *Burns*, 27(5), pp. 465-469.

46) Reno Rudiman, Ricarhdo Valentino Hanafi, Cecilia Evan, Freda Halim (2023). The efficacy of topical sucralfate in improving pain and wound healing after haemorrhoidectomy procedure: A systematic review, meta-analysis, and meta-regression of randomised clinical trials. *Int Wound J.*, 20(2), pp. 543-553.

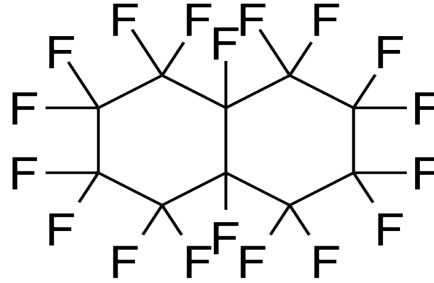


Figure 5. Perfluorodecalin(C10F18) Structure.

한편 퍼플루오로데칼린을 화장품에 사용하는 방법은 다양하지만 퍼플루오로데칼린을 포함하는 복합조성물로 슈티죐(Ceutisome)을 들 수 있다. 슈티죐은 산소, 퍼플루오로데칼린 등 고농도의 산소를 함유하는 미세소구체가 포함된 화장료 조성물을 함유한 세럼으로 물속의 산소 농도는 4~8 ppm 정도이므로 산소의 농도를 높게 함유되도록 하기 위해서는 물리적 또는 화학적 처리가 필요하다.

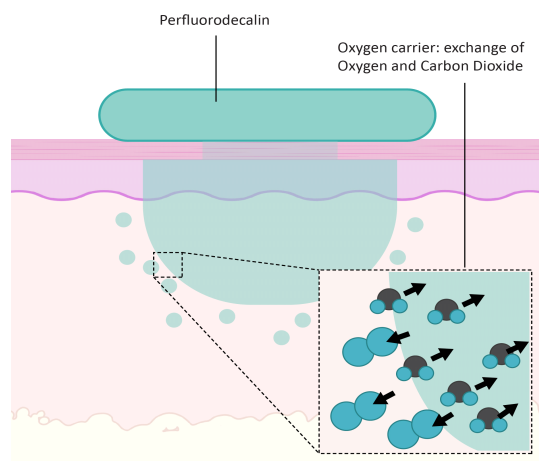
탄산수를 만드는 원리와 유사하게 가압방식을 이용하여 고농도의 산소를 포함하는 산소수를 제조할 수 있지만 이와 같은 방식의 경우 압력이 제거되면 산소의 농도는 빠르게 줄어들게 되는 문제점이 있다. 아울러, 국부적인 산소 전달을 위해 산소를 생성하는 물질로는 과산화수소(Hydrogen Peroxide), 과탄산나트륨(Sodium Percarbonate) 및 과산화칼슘(Calcium Peroxide) 등을 이용할 수도 있으나 이러한 물질들 역시 초기에 빠른 산소 방출이 일어나므로 지속적인 산소공급 효과를 기대하기 어렵다<sup>48)</sup>.

슈티죐은 피부노화억제를 위한 산소함유 미세소구체를 포함하는 화장료 조성물로 미세소구체는 산소를 25~35 ppm 함유한다. 특히 병원 피부미용

47) 대한화장품협회 (2023) 화장품 성분사전([www.kcia.or.kr/cid/search/ingd\\_view.php?no=3569](http://www.kcia.or.kr/cid/search/ingd_view.php?no=3569)).

48) Chubb, C., Draper, P. (1987). Efficacy of perfluorodecalin as an oxygen carrier for mouse and rat testes perfused in vitro. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 184(4), pp. 489-494.

후처치에 사용할 경우에는 상처치유, 콜라겐 재생, 색소침착 완화, 보습강화, 여드름균 감소 등에 유효하다<sup>49)50)</sup>. 일반적으로 산소의 용해도는 9 ppm인데 반해 슈티좁은 20~30 ppm의 고농도 산소를 함유하고 있으며 대기 중 산소와 결합하여 피부 접촉 시 피부 안에서 이산화탄소와 교환시키는 효과가 알려진 퍼플루오로데칼린을 함유하고 있기 때문에 퍼플루오로데칼린의 휘발성으로 인해 이산화탄소와 함께 피부 밖으로 증발하게 된다. 선행연구에 따르면 디스크의 중앙 구멍을 통해 주입된 CS 세럼은 홈 구조를 따라서 결국 디스크로 덮인 피부 영역 전체로 퍼지게 된다<sup>51)</sup>. <Figure 6>는 퍼플루오로데칼린의 피부 작용기전에 대한 모식도이다.



**Figure 6.** Perfluorodecalin' s Representative Efficacy on the Skin Surface.

49) Tandara, A. A., & Mustoe, T. A. (2004). Oxygen in wound healing--more than a nutrient. *World journal of surgery*, 28(3), pp. 294-300.

50) Onouye, T., Menaker, G., Christian, M., & Moy, R. (2000). *op. cit.*

51) Sim, J. H., Gong, S. D., Kang, G. W., Jang, M. G., Yang, H. S., Park, J. S., Kim, Y. C., Lee, H. K., Jung, H. J., Kim, Y. S., Jeon, C. S., Ahn, H. R., Kim, M. K., Choi, J. B., Lee, H., Jung, H., I. (2022). *op.cit.*

### 3. 이중 기능성 경피전달 시스템

앞서 언급한 바와 같이 지용성 또는 수용성 용매를 이용하여 제조된 화장품은 각각이 가지는 장점이 있음에도 불구하고 서로 다른 물성으로 인해 동시에 활용할 경우 서로 간의 흡수를 방해하거나 또는 경피전달효율을 저해시키는 등의 문제를 발생시킬 가능성이 있다.

따라서 보습과 수분 유지, 피부 보호 등에 장점을 가지는 지용성 화장품과 피부 자극이 적고 안정적이며 흡수가 쉬운 수용성 화장품을 동시에 활용할 경우 해당 용매들이 가지는 장점을 피부에 최대한의 효과를 나타낼 수 있도록 전달할 수 있을 것으로 판단되지만 현재 해당 분야에 대한 관련 연구 또는 사용 방법에 대한 명확한 정의는 없는 실정이다.

이에 본 연구에서는 이중 기능성 경피전달 시스템으로서 용해성 마이크로니들 채널링 시스템(Dissolving Microneedle Channeling System, DMCS)과 마이크로니들 유사입자(Microneedle-Liked Particles, MLP)를 활용하여 지용성과 수용성의 유효성분이 가지는 장점을 피부에 더 잘 흡수시키기 위한 경피전달방법을 탐색하고자 한다.

#### 1) 용해성 마이크로니들 채널링 시스템(Dissolving Microneedle Channeling System)

마이크로니들(Microneedle, MN)은 각질층의 피부 장벽을 우회하여 피부의 미세순환에 접근하고 경피전달경로를 통해 약물을 인체에 전달하는 최소침습장치이며 미세가공 기술을 사용하여 실리콘(Silicon), 금속(Metal), 폴리머(Polymer) 등의 소재를 활용하여 제작된다<sup>52)</sup>. MN은 피부의 표피에 적용되고

52) Donnelly, R. F., Singh, T. R. R., Garland, M. J., Migalska, K., Majithiya, R., McCrudden, C. M., Kole, P. L., Mahmood, T. M. T., McCarthy, H. O., Woolfson, A. D., (2012). Hydrogel-Forming Microneedle Arrays for Enhanced Transdermal Drug Delivery. *Adv. Funct. Mater.*, 22(23), pp. 4879-4890.

아주 미세한 바늘로 통증 없이 표피를 관통하여 약물의 순환을 위한 미세 구멍을 생성시킨다<sup>53)</sup>.

일반적으로 메디컬 스킨케어는 시술방식의 침습적 성격으로 인해 시술 후 상처, 화상, 발열, 색소 침착 등의 부작용을 발생시킬 수 있다<sup>54)</sup>. 피부에 에너지를 가하는 레이저 시술의 경우 시술 과정 중 피부에 화상, 열, 건조함을 주어 결과적으로 색소 침착을 유발하며<sup>55)</sup> 고체 마이크로니들을 기반으로 한 마이크로니들링 테라피 시스템(Microneedling Therapy System, MTS) 시술 등과 같이 물리적으로 피부 각질층(Stratum Corneum)을 극복하여 문제성 피부를 관리하고 환부를 치료하는 시술은 긴 치유 기간과 함께 많은 고통 및 상처와 열감을 가져온다<sup>56)</sup>.

위의 방법들은 비교적 적용이 간단하고 통증이 심하지 않아 소비자의 사용 편의성을 높여주게 되지만<sup>57)58)</sup> 밀도가 높은 단백질과 지질층으로 이루어져 있는 피부의 각질층이 유효한 성분 침투에 있어서 주요한 장벽으로 작용하여 체내 가용성을 떨어뜨리는 등 기존 시술들을 대체할 만큼의 효과를 가져오지 못하고 있다<sup>59)</sup>. 이러한 문제들을 극복하기 위하여 생분해성 고분자와 화장성분의 혼합물로 제조된 용해성 마이크로니들(Dissolving Micro Needle, DMN)

---

53) Indermun, S., Lutge, R., Choonara, Y.E., Kumar, P., du Toit, L.C., Modi, G., Pilla, V. (2014). Current advances in the fabrication of microneedles for transdermal delivery. *Journal of Controlled Release*, 185, pp. 130-138.

54) 신진영, 김주덕 (2009). 메디컬 스킨케어의 인식 및 만족도에 관한 연구. *한국화장품미용학회지*, 15(3), pp. 786-802.

55) Mittelman, H., Apfelberg, D. B. (1990). Carbon dioxide laser blepharoplasty-advantages and disadvantages. *Ann. Plast. Surg.*, 24(1), pp. 1-6.

56) Tim, E., Olivier, M., Sylvie, C., Seveno D., Albert, V. B. (2020). A novel method for producing solid polymer microneedles using laser ablated moulds in an injection moulding process. *Manuf. Lett*, 24, pp. 29-32.

57) Moser, K., Kriwet, A., Naik, Y. N., Kalia, R. H. Guy. (2021). Passive skin penetration enhancement and its quantification in vitro. *European journal of pharmaceuticals and biopharmaceutics*. *Eur J Pharm Biopharm*, 52(2), pp. 103-112.

58) Jeong, W. Y., Kwon, M., Choi, H. E., Kim, K. S. (2021). Recent advances in transdermal drug delivery systems: a review. *Biomater. Res.*, 25(1), p. 24.

59) Bos, J. D., Meinardi, M. M. (2000). The 500 Dalton rule for the skin penetration of chemical compounds and drugs. *Exp. Dermatol.*, 9(3), pp. 165-169.

이 상용화되고 있다<sup>60)61)</sup>.

DMN은 히알루론산(Hyaluronic Acid, HA) 등과 같이 생체 내에서 분해되는 고분자 소재를 이용하여 마이크로니들을 만들고, 여기에 다양한 생리활성소재를 탑재하여 물리적으로 피부의 각질층을 통과시킨 뒤 피부 내에서 방출시키는 경피 약물전달 시스템이다. 기존의 피부에 붙이는 패치(Patch) 제제처럼 안전하고, 사용에 불편한 통증이 없으며 일반 피하 주사기처럼 고효율로 신속하게 약물을 체내로 전달할 수 있다는 장점을 가진다<sup>62)</sup>.

DMN은 마이크로 단위 크기의 생분해성 바늘을 통해 물리적으로 각질층을 극복하여 최소 침습적인 방식으로 성분의 체내 흡수를 향상하기 위해 개발되었으며<sup>63)64)</sup>, 한 번의 침습으로 조직 내 원하는 부위에 유효약물의 전달이 가능하고 부작용에 의한 위험을 최소화할 수 있다. DMN은 기존 경피형 제제 시스템의 문제점인 각질층에 의한 약물전달의 한계를 극복할 수 있는 새로운 형태의 전달 방식으로 각질층에 물리적으로 작은 구멍을 뚫어 그 통로를 이용하여 약물을 전달하는 방식이다<sup>65)</sup>. 하지만 이러한 장점에도 불구하고 생분해성 바늘에 혼합할 수 있는 성분의 양 제한, 생분해성 고분자 및 용매에 녹이지 못하는 화장성분을 사용하는데 한계점이 있다. 결국 이는 DMN과 피부 도포 방식을 결합하여야 하는 필요성을 가져왔다<sup>66)67)</sup>.

---

60) Lee, J. W., Choi, S. O., Felner, E. I., Prausnitz, M. R.(2011). Dissolving Microneedle patch for transdermal delivery of human growth hormone. *Small*, 7(4), pp. 531-539.

61) Kang, G., Tu, T. N. T., Kim, S., Yang, H., Jang, M., Jo, Ryu, D., J., Baek, J. Jung, H. (2018). Adenosine-loaded dissolving microneedle patches to improve skin wrinkles, dermal density, elasticity and hydration. *Int. J. Cosmet. Sci.*, 40(2), pp. 199-206.

62) 박지훈, 서지명, 신정우, 정도현, 김정동, 이광훈 (2014). 생분해성 마이크로니들 패치를 이용한 눈가 주름의 개선에 관한 연구. *대한피부과학회지*, 52(9), p. 598.

63) Waghule, T., Singhvi, G., Dubey, S. K., Pandey, M. M., Gupta, G., Singh, M., Dua, K. (2019). Microneedles: A smart approach and increasing potential for transdermal drug delivery system. *Biomed. Pharmacothe.*, 109, pp. 1249-1258.

64) Amarnani, R., Shende, P. (2021). Microneedles in diagnostic, treatment and theranostics: An advancement in minimally-invasive delivery system. *Biomed Microdevices*, 23(1), p. 4.

65) 한상국, 하현용, 이승준 (2019). *op. cit.*, p. 541.

66) Ita, K. (2015). Transdermal Delivery of Drugs with microneedles Potential and Challenges. *Pharmaceutics*, 7(3), pp. 90-105.

이러한 한계를 극복하기 위한 여러 연구들은 도포 약물과 DMN을 결합하여 사용하는 것이 상대적으로 향상된 약물 적용량과 효능을 보여준다고 밝혀내고 있지만<sup>68)69)</sup> DMN의 적용시간을 정확하게 제어하기 힘들다는 점, 도포 약물로 인해 DMN의 채널링 시스템 불량이 발생하는 등의 사용상 불편한 점이 발생할 가능성이 있다. 따라서 도포 적용과 용해성 마이크로니들의 동시 적용에 있어서 이전 연구들이 가졌던 단점들을 극복하기 위해 외부 액상 형태 약물 주입 시 디스크(Disc) 상 구멍을 통해 안쪽으로 나 있는 홈 구조를 포화시키며 퍼지게 하고 약물 전달을 향상한 용해성 마이크로니들 채널링 시스템(Dissolving Microneedle Channeling System, DMCS)이 제안되었다<sup>70)</sup>. DMCS는 기존 MN 방식의 약 2~3 배 정도 효과를 내는 것으로 알려져 있고 기존 MN의 사용방식에 더하여 외부 약물을 동시에 주입 가능함으로써 물성이 다른 두 가지 약물을 동시에 전달하는 것이 가능하다고 알려져 있다.

본 연구에서는 물성이 다른 유효성분의 경피전달을 위해서 DMCS를 제작하고 디스크(Disc) 상 구멍을 통해 안쪽으로 나 있는 홈 구조에는 지용성 세럼을 코팅한 다음 외부액상으로서 수용성 세럼을 적용하여 지용성과 수용성의 동시적용을 통한 DF를 확인하고자 하며 <Figure 7>은 DMN과 DMCS의 작용 방식을 나타낸 그림이다.

67) Kearney, M. C., McKenna, P. E., Quinn, H. L., Courtenay, A. J., Larrañeta, E., Donnelly, R. F. (2019). Design and Development of Liquid Drug Reservoirs for Microneedle Delivery of Poorly Soluble Drug Molecules. *Pharmaceutics*, *11*(11), p. 605.

68) Kim, S., Dangol, M., Kang, G., Lahiji, S. F., Yang, H., Jang, M., Ma, Y., Li, C., Lee, S., Kim, C., Choi, Y., Kim, S., Ryu, J. H., Baek, J., Koh, J., Jung, H. (2017). Enhanced Transdermal Delivery by Combined Application of Dissolving microneedle Patch on Serum-Treated Skin. *Mol. Pharm.*, *14*(6), pp. 2024-2031.

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

70) Sim, J. H., Gong, S. D., Kang, G. W., Jang, M. G., Yang, H. S., Park, J. S., Kim, Y. C., Lee, H. K., Jung, H. J., Kim, Y. S., Jeon, C. S., Ahn, H. R., Kim, M. K., Choi, J. B., Lee, H., Jung, H., I. (2022). *op. cit.*

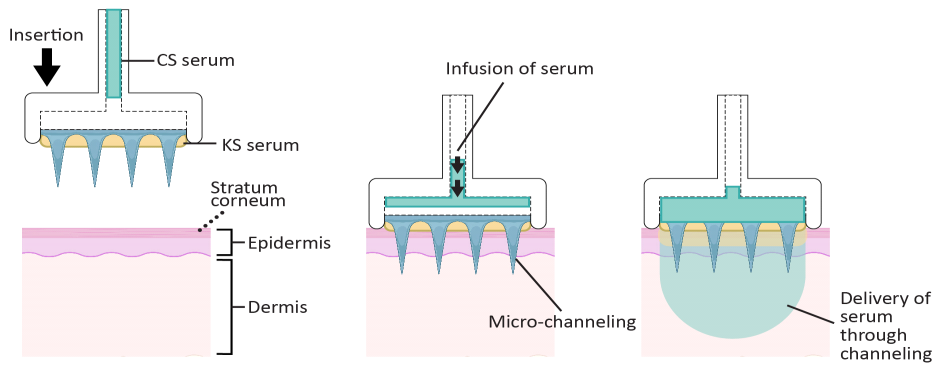


Figure 7. Schematic Illustration of DMN's Function and DMCS's Dual Function.

## 2) 마이크로니들 유사 입자(Microneedle-Liked Particles)

최근 넓은 부위를 커버하기 위한 마이크로니들 유사 입자(Microneedle-Liked Particles, MLP)에 대한 연구가 활발하게 진행되고 있다. MLP는 2.5 차원 구조의 입자(Particles)를 통해 넓은 피부 부위에 적용이 가능하기 때문에 코스메슈티컬 업계에서 널리 사용되고 있는 유효성분의 피부 투과성을 향상시킬 수 있을 것으로 기대된다.

Shin, C. I. 외 2인(2019)은 마이크로니들의 장점과 마이크로비즈(Microbeads)<sup>71)</sup>의 넓은 커버리지(Coverage) 영역을 결합하여 빠르게 용해될 수 있는 MLP를 발표하였다. MLP는 바닥이 평평하고 x, y, z 방향으로 돌출된 MN을 포함하는 마이크로미터( $\mu\text{m}$ )의 입자로, 2.5 차원 구조를 가지며 환경친화적이고 피부의 넓은 부위에 적용이 가능해 활성 성분을 더 효율적으로 피부에 전달할 수 있으며 나이아신아마이드(Niacinamide)를 활용한 시험에서 친수성 약물의 투과성이 더 높음을 입증하였다<sup>72)</sup>. MLP의 제조공정에 대한 개념도는 <Figure 8>과 같으며 단계별 제조방법은 <Table 1>과 같이 정리할 수 있다.

71) 최대 직경이 5mm 이하인 고체 가공 플라스틱 입자이다. 주로 폴리에틸렌으로 만들어지나, 폴리프로필렌이나 폴리스타이렌과 같은 석유화학 성분으로 만들어지기도 한다.

72) Shin, C. I., Kim, M., & Kim, Y. C. (2019). Delivery of Niacinamide to the Skin Using Microneedle-Like Particles. *Pharmaceutics*, 11(7), p. 326.

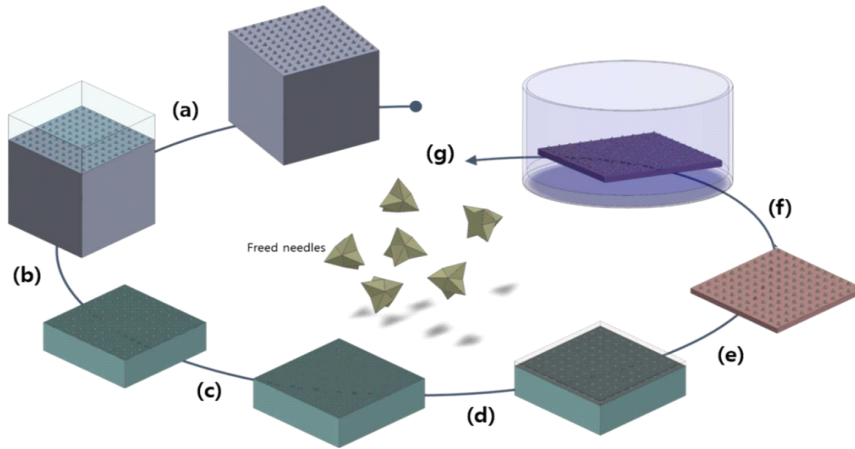


Figure 8. Fabrication Process of the MLPs<sup>73)</sup>.

Table 1. Definition of Process of the MLPs.

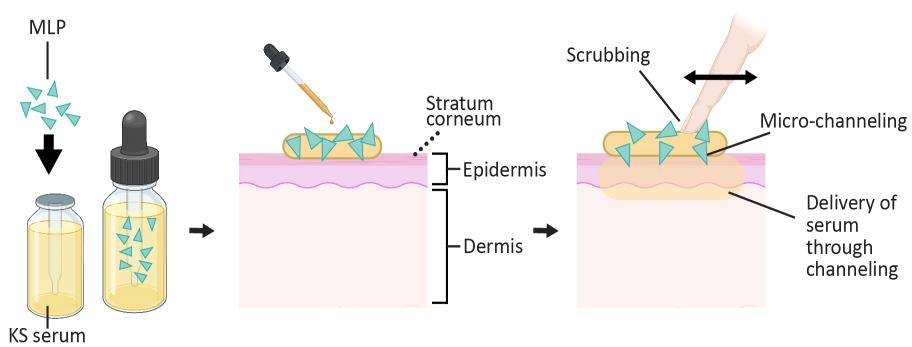
단계	공정	주요 내용
a	Steel positive mold	h-PDMS(고체 실리콘)를 포지티브(양각) 스틸 몰드에 채운 후 단단하게 경화시킴
b	PDMS cured over positive mold	경화된 h-PDMS 네거티브(음각) 몰드를 제거, 진공으로 폴리염화비닐 혼합액을 채움
c	PDMS negative mold remove	네거티브(음각) h-PDMS 몰드를 진공을 통해 폴리머 혼합물로 채운 다음 건조
d	PDMS mold filled with polymer	에틸아세테이트의 PMMA(아크릴 수지) 용액을 h-PDMS 몰드 위에 펴고 증발시킴
e	PMMA solution on top of filled PDMS mold	건조된 PMMA 필름을 금형에서 제거하고 건조된 MLP와 함께 제거
f	Dried PMMA film removed along with needles	PMMA 필름을 녹이고 MLP를 분리하기 위해 에틸아세테이트에 담금
g	Dried PMMA Film dissolved ethyl acetate	PMMA 필름에서 니들을 분리하고 에틸아세테이트에서 회수하고 니들을 수집

출처 : Shin, C. I. 외 2인 (2019)의 연구를 연구자가 재정리한것임.

73) Ibid.

기존의 메디컬 스킨케어에서 피부에 유효성분을 전달하는 방법은 피부를 물리적으로 손상시킨 후 유효성분을 포함한 화장품 제형 또는 약물을 도포하는 방법을 사용하였으나, MLP는 별도의 장비 없이도 피부에 쉽게 도포할 수 있으며, 피부에 문지르기만 하면 도포한 유효성분의 전달력을 높일 수 있다는 장점이 있다. MLP는 매우 작은 입자로서 일반적으로 1~100  $\mu\text{m}$  크기의 입자를 의미하며 각질 제거와 유효성분의 경피전달을 위한 화장품 원료로서 수요가 많고, 특히 피부 관리용 제품으로 수요가 많다. 실제로 매우 작기 때문에 눈으로 볼 수 없는 크기이며 별형, 구형, 원통형, 직사각형 등 다양한 형태로 제조된다. 재료는 피부에 부드럽게 사용될 수 있는 미네랄, 금속, 세라믹 금속, 폴리머 등 다양한 형태로 제조한다. MLP는 피부 표면의 미세한 부분을 채워 피부 톤을 균일하게 만들거나, 피부의 윤기와 활력을 증가시키고 동시에 피부 흡수를 향상시키거나, 활성성분을 안정화 시키는데 도움을 준다.

한편 MLP의 경우 독자적으로 사용되는 것이 아니라 MLP의 입자가 우선 피부의 각질층(Stratum Corneum)에 미세한 상처를 내고 그 상처를 통해 TP 제형을 활용하는 방식으로 작용되며 MLP의 작용기전은 <Figure 9>와 같이 나타낼 수 있다.



**Figure 9.** Schematic Illustration of MLP's Application and Dual Function.

### Ⅲ. 실험 재료 및 방법

#### 1. 용어의 정의

본 연구에서 사용한 기기 및 시약, 성분등을 설명하기 위해 필요한 경우 외래어에 대한 용어를 정의하였으며 설명은 <Table 2>와 같다.

**Table 2.** Definition of Abbreviation.

용어	영어	내용
DMCS	Dissolving Microneedle Channeling System	용해성 마이크로니들 채널링시스템
MLP	Microneedle-Like Particles	마이크로니들 유사입자
TP	Topical	피부도포방식
DMN	Dissolving Microneedle	용해성 마이크로니들
MN	Microneedle	마이크로니들
KS	Vitamin K and Sucralfate	비타민 K 3%와 수크랄페이트 0.05%을 포함하는 용액
CS	Ceautisome	외부액상으로 활용하기 위해 산소를 포함하는 퍼플루오로데칼린 용액
HA Solution	Hyaluronic Acid Solution	DMCS, MLP 제작에 사용된 친수성 폴리머 히알루론산 60wt% 용액
KS-DMCS	KS Serum coated DMCS	KS 용액으로 코팅된 용해성 마이크로니들 채널링 시스템
KS-MLP	KS Serum mixed MLP	KS 용액과 혼합된 마이크로니들 유사 입자
CS-MLP	CS Serum mixed MLP	CS 용액과 혼합된 마이크로니들 유사 입자
DF	Dual Function	이중 기능성
TEWL	Transepidermal Water Loss	피부장벽 측정 지표, 피부를 통해서 대기중으로 증발 또는 확산되는 수분의 양

## 2. 시약 및 기기

### 1) KS 세럼

KS 세럼(Sukalming Serum, Coiz. Ltd., Seoul, Korea)은 수동적 경피전달 방법인 화장품 TP 제형으로 화장품에 상용되고 있는 성분을 활용하여 제작하였으며, 지용성 용매를 사용함에 따라 지용성 화장품의 역할을 할 수 있도록 활용했다. <Table 3>에서 A상(Phase A)의 주요 성분은 지용성인 미네랄 오일(Mineral Oil)이 25.95%와 화장품의 고유 역할을 하기 위한 유연제로서 Isopropyl Isostearate, C12-15 Alkyl Benzoate 등을 활용하였다. 또한 B상(Phase B)의 Aluminum Sucrose Octasulfate는 수크랄페이트의 원료명칭으로 0.05%를 포함하였고 마지막인 C상(Phase C)은 지용성인 비타민 K 3%로 구성하였다. 이를 통해 KS 세럼은 지용성 오일 속에 소량의 수용성의 성분이 분산되어 있는 형태인 O/W(Oil in Water) 에멀전임을 확인할 수 있다.

**Table 3.** Ingredient of KS Serum.

Phase	Trade Name(INCI)	Percentage of raw materials
A	Mineral Oil	26.95
	Isopropyl Isostearate	14.50
	C12-15 Alkyl Benzoate	11.00
	PPG-15 Stearyl Ether	5.00
	PEG-8 Caprylic/Capric Glycerides	10.00
	PolyGlyceryl-3 Diisostearate	5.00
	Caprylc/Capric Triglyceride	7.00
	Sorbitan Trioleate	5.00
	PEG-6 Caprylic/Capric Glycerides	5.50
	Polysorbate 80	7.00
B	Aluminum Sucrose Octasulfate	0.05
C	Vitamin K Some	3.00
	TOTAL	100.00

## 2) CS 세럼

CS 세럼(Coiz. Ltd., Seoul, Korea)은 수용성 용매를 사용함에 따라 본 연구에서는 수용성 화장품으로써 사용하였다. CS 세럼은 산소와 결합하여 피부 안에서 이산화탄소와 이를 교환시키는 효과가 알려진 퍼플루오로데칼린 7.5%를 함유하고 있으며<sup>74)</sup> TP 제형으로 상용되고 있는 제품을 사용하였다.

CS 세럼은 외부 액상으로써 외부 세럼 스포일러에 의해 폴리스티렌(Polystyrene) 디스크의 중앙 구멍에 주입되고 디스크 내부 홈 구조에 의해 퍼질 수 있도록 하였다<sup>75)</sup>.

<Table 4>에 표기된 바와 같이 총 9가지의 상(Phase)으로 구성되어 있으며 각 상별로 가장 많이 포함되는 성분은 정제수(Water)이고 방부제의 역할을 하는 1,2-Hexanediol, 피부보습작용을 주요 효능으로 하는 친수성의 Sodium Hyaluronate, Hyaluronic Acid, Hydrolyzed Hyaluronic acid 등을 주요 성분으로 활용하였다. 또한 피부에 대한 산소의 효능을 활용하기 위해 G상(Phase G)에 Oxygen(산소)를 포함하였다. 따라서 CS 세럼의 경우 수용성인 정제수 속에 소량의 지용성의 성분이 분산되어 있는 형태인 W/O(Water in Oil) 에 멀전 임을 확인할 수 있으며 앞서 설명한 지용성의 KS 세럼과 동시 적용가능한 수용성의 세럼으로 적용하고자 하였다.

한편 DMCS에 코팅되어 피부에 전달하게 되는 KS 세럼과는 달리 CS 세럼은 앞서 DMCS의 개념에서 설명한 바와 같이 DMCS의 Dropper를 활용하여 외부에서 공급되는 액상으로서 활용하였으며 MN이 형성한 채널을 통해 피부에 전달된다.

---

74) Chubb, C., Draper, P. (1987). *op. cit.*, pp. 489-494.

75) Sim, J. H., Gong, S. D., Kang, G. W., Jang, M. G., Yang, H. S., Park, J. S., Kim, Y. C., Lee, H. K., Jung, H. J., Kim, Y. S., Jeon, C. S., Ahn, H. R., Kim, M. K., Choi, J. B., Lee, H., Jung, H., I. (2022). *op. cit.*

**Table 4.** Ingredient of CS Serum.

Phase	Trade Name(INCI)	Percentage of raw materials
A	Water	36.65
B	1,2-Hexanediol	3.00
C	Water 1,2-Hexanediol Sodium Hyaluronate	30.00
D	Water Butylene Glycol 1,2-Hexanediol Pentylene Glycol Sodium Hyaluronate Hydroxyacetophenone Sodium Acetylated Hyaluronate Hydrolyzed Sodium Hyaluronate Hyaluronic Acid Hydrolyzed Hyaluronic acid	20.00
E	Water Butylene Glycol Isopentyldiol Pentylene Glycol Sodium DNA Xanthan Gum	5.00
F	Water 1,2-Hexanediol Acetyl Hexapeptide-8	5.00
G	Water Butylene Glycol 1,2-Hexanediol Oxygen	0.20
H	Allantoin	0.10
I	Disodium	0.05
	TOTAL	100.00

### 3. 실험재료

#### 1) 용해성 마이크로니들 채널링 시스템(DMCS) 제작

본 연구에서는 원심 성형 기법<sup>76)</sup>으로 DMCS(JUVIC Inc., Seoul, Korea)를 제작했다. DMCS의 상세 사양은 가로, 세로 2cm의 대각을 가로질러 2개의 대각 미세 통로를 가진 사각형 폴리스티렌(Polystyrene) 패치 위에 플라즈마 (Plasma) 처리된 SPU 스티커(JUVIC Inc., Seoul, Korea)에 성형된 총 72개 DMN이 부착되어 있으며, 각 DMN은 길이 약 650  $\mu\text{m}$ , 밑지름 폭 약 300  $\mu\text{m}$ 이다. DMN은 친수성 폴리머(Polymer)인 HA 60% 용액(Hyaluronic Acid 60 wt% Solution, HA Solution)을 사용하여 디스펜서(Musashi Engineering, Tokyo, Japan)에 의해 플라즈마 처리된 SPU 스티커 코팅 면에 성형되었다. DMCS는 <Figure 10>과 같이 형태학적 특성을 파악하기 위해 광학 현미경(Leica, Wetzlar, Germany)을 사용하여 시각화했다.

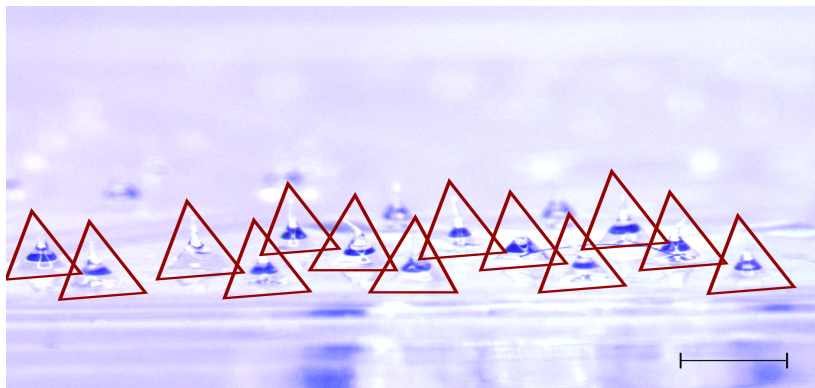


Figure 10. Morphological Character of DMCS. Scale Bar: 1000  $\mu\text{m}$

76) Yang, H. S., Kim, S. Y., Kang, G. W., Lahiji, S. F. Jang, M. G., Kim, Y. M., Kim, J. M., Cho, S. N., Jung, H. I. (2017). Centrifugal Lithography: Self-Shaping of Polymer Microstructures Encapsulating Biopharmaceutics by Centrifuging Polymer Drops. *Adv. Healthc. Mater.*, 8(19), p. 10.

## 2) 마이크로 유사입자(MLP) 제작

MLP 기술은 용해성 마이크로니들과 유사한 형태의 불규칙한 배열로 혼재한 세럼 속 입자들을 통해 물리적으로 DMN과 같은 원리의 경피흡수 채널을 형성하는 TP 적용 기반의 기술이다. 본 연구에서는 하프 몰딩 기법으로 제작된 MLP (JUVIC Inc., Seoul, Korea) 제품을 사용하였다.

사용한 MLP의 상세 사양은 길이 약 600  $\mu\text{m}$ , 밀 폭 약 300  $\mu\text{m}$ 의 반 원뿔 형태이다. DMCS와 같이 HA Solution을 사용해 제작했다. <Figure 11>은 MLP의 형태학적 특성을 광학 현미경으로 촬영을 하여 시각화한 그림이다.

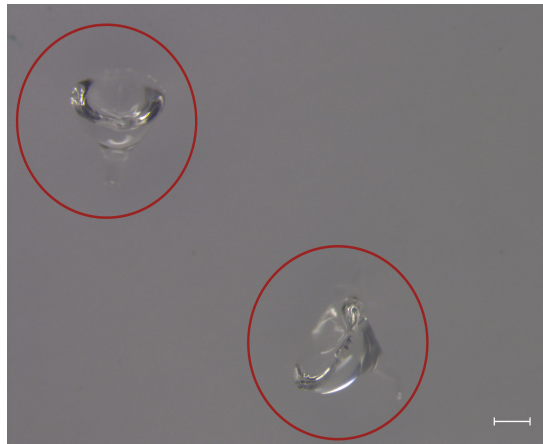
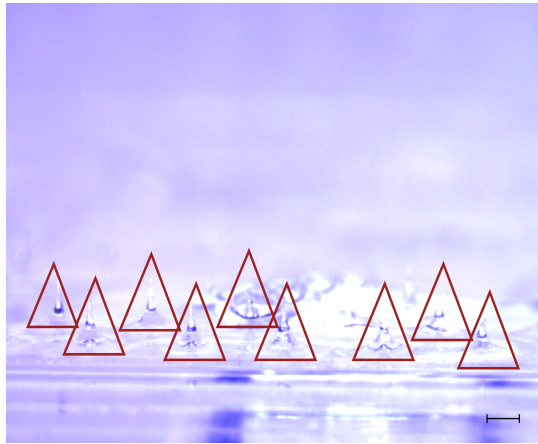


Figure 11. Morphological Character of MLP. Scale Bar: 250  $\mu\text{m}$

## 3) KS-DMCS

DMCS는 용해성 마이크로니들이 형성한 경피 흡수 채널을 통해 약물을 전달할 뿐만 아니라 외부 액상 또한 동일 채널을 통해 주입하게 되는 DF를 가진 시스템이다. 본 연구에서는 용해성 마이크로니들에 KS 세럼을 코팅한 DMCS와 외부 액상으로 CS 세럼을 사용했으며 이렇게 용해성 마이크로니들이 KS 세럼으로 코팅된 DMCS를 본 연구에서는 KS-DMCS로 명명했다.

KS-DMCS는 용해성 마이크로니들에 50  $\mu\text{L}$  파이펫으로 다섯 방울, 총 50  $\mu\text{L}$  떨어뜨려 드라이 캐비닛에 1일 제습하여 코팅했다. 형태학적 특성을 파악하기 위해 KS-DMCS를 <Figure 12>와 같이 현미경으로 촬영해 시각화하였다.



**Figure 12.** Morphological Character of KS-DMCS. Scale Bar: 1000  $\mu\text{m}$

한편, CS 세럼의 경우 선행연구<sup>77)</sup>에 근거하여 외부 액상으로 적용했다. 따라서, CS-DMCS의 경우 따로 제작하지 않았다. 이러한 이유로 DMCS는 MN에 코팅 또는 직접 탑재된 약물과 외부 액상으로 주입되는 약물 간 피부 접촉 시차가 발생하게 된다. 때문에, 본 연구에서는 DMCS를 DF 시스템에 가장 적합한 실험군일 것으로 예측했다. KS 세럼의 양은 선행연구<sup>78)</sup>에 따라 100  $\mu\text{L}$ 를 점착 적당량으로 결정하였으며, 외부에서 주입되는 액상인 CS 세럼의 양을 고려하여 그의 반인 50  $\mu\text{L}$ 를 점착했다.

---

77) Sim, J. H., Gong, S. D., Kang, G. W., Jang, M. G., Yang, H. S., Park, J. S., Kim, Y. C., Lee, H. K., Jung, H. J., Kim, Y. S., Jeon, C. S., Ahn, H. R., Kim, M. K., Choi, J. B., Lee, H., Jung, H. I. (2022). *op. cit.*

78) *Ibid.*

#### 4) KS-MLP

KS-MLP는 용해성 마이크로니들 유사 입자를 세럼 등의 용액에 혼합하여 TP 적용 기반으로 경피흡수 채널을 형성하는 수단으로 활용하기 위해 선행 연구<sup>79)</sup>들을 참고하여 KS 세럼에 5.4wt% 비율로 혼합해 제조했다. 한편, DMCS와 달리 MLP는 약물의 적용 경로가 마이크로니들과 외부 액상 등으로 나누어져 있지 않다. 따라서 KS-MLP를 CS 세럼과 함께 적용하는 방식으로 지용성 화장품과 수용성 화장품의 동시 적용 가능성을 확인하기 위해 KS-MLP를 제작하고 형태학적 특성을 파악하기 위해 광학현미경으로 촬영을 하여 <Figure 13>과 같이 시각화 하였다.

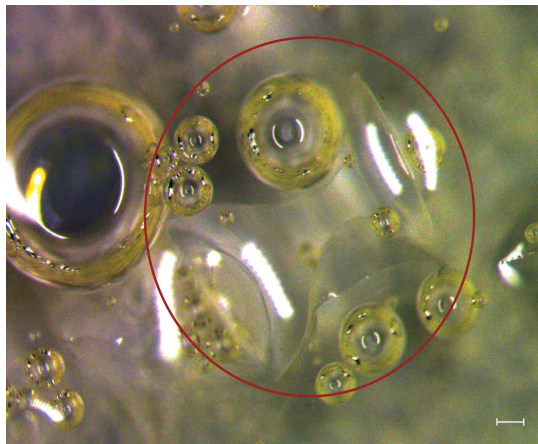


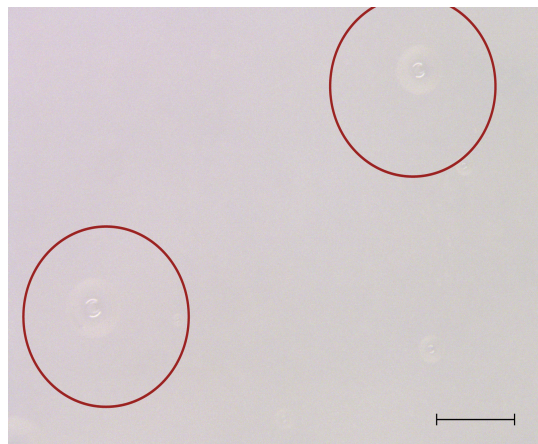
Figure 13. Morphological Character of KS-MLP. Scale Bar: 100  $\mu$ m

79) Tadros, A. R, Romanyuk, A, Miller, I. C. (2020) STAR particles for enhanced topical drug and vaccine delivery. *Nat Med* 26, pp. 341-347.

## 5) CS-MLP

KS-MLP와 같이 CS 세럼을 MLP와 함께 사용했을 때의 피부 침투 양상을 보기 위해 CS-MLP를 KS-MLP와 같은 방법으로 제작하였으며 CS 세럼에 5.4wt% 비율로 혼합해 제조했다.

한편, KS-MLP와 마찬가지로 DMCS와 달리 MLP는 약물의 적용 경로가 마이크로니들과 외부 액상 등으로 나누어져 있지 않기 때문에 CS-MLP를 KS 세럼과 함께 적용하는 방식으로 수용성 화장품과 지용성 화장품의 동시 적용 가능성을 확인하기 위해 CS-MLP를 제작하고 형태학적 특성을 파악하기 위해 광학현미경으로 촬영을 하여 <Figure 14>와 같이 시각화 하였다.



**Figure 14.** Morphological character of CS-MLP. Scale Bar: 500  $\mu\text{m}$

## 4. 실험방법

### 1) KS-DMCS 형태학적 안정성 시험

KS-DMCS는 DMCS의 DMN 부위에 지용성 KS 세럼을 코팅하는 방식으로 제작하였고 DMCS는 DMN이 형성하는 물리적 경피흡수 채널을 통해 약물을 전달하는 방식이므로 경피에 적용되기 전까지 MN의 형태 유지 안정성은 중요하다. 일반적으로 친수성 폴리머(Polymer)인 HA Solution으로 제작된 DMN은 지용성 용액에는 용해되지 않을 것으로 판단되지만 이를 직접 확인해보기 위해 KS-DMCS 형태학적 안정성 시험을 진행하였으며 광학 현미경 촬영을 통해 KS 세럼을 용해성 마이크로니들에 코팅한 직후로부터 1일 경과까지 시간적 구간별로 현미경으로 촬영하여 시각화했다.

### 2) KS-MLP, CS-MLP 형태학적 안정성 시험

KS-MLP는 MLP 입자를 지용성 KS 세럼에 혼합한 형태로 TP 적용되는 방식이며 MLP의 마이크로니들 유사 입자들이 적용될 때 손으로 문지르는 등의 운동 에너지에 의해 형성되는 불규칙한 물리적 경피흡수 채널을 통해 약물을 전달하므로 DMCS와 마찬가지로 경피에 적용되기 전까지 입자의 형태 안정성이 유지될 수 있도록 하였으며, 이점을 중요한 요소로 실험하였다.

DMCS와 같이 HA Solution으로 제작된 마이크로니들 유사 입자는 지용성 용액에는 용해되지 않는다. 그러나 이를 직접 확인해보기 위해서 KS-MLP의 형태학적 안정성 시험을 진행하고 광학 현미경 촬영을 통해 KS 세럼에 MLP를 혼합한 직후로부터 1일 경과까지 구간별로 시각화했다. 또한 CS-MLP의 경우도 KS-MLP와 동일한 방식으로 관찰하였다.

### 3) *in vitro* 돼지 피부 KS, CS 세럼 적용실험

*in vitro* 상 인체의 피부와 유사한 환경을 재연하기 위해 사용된 돼지 피부 (Cronex, Hwasung, Korea)는 상온의 인산염 완충 식염수(PBS, Life Technologies, Eugene, OR, USA)에 10분간 해동한 후 피부 표면을 닦아 물기를 제거하여 사용했다. *in vitro* 돼지 피부 세럼 적용실험은 서로 다른 물성을 가진 두 세럼의 각각의 침투 양상을 먼저 확인하기 위한 KS, CS 세럼 단독 적용실험과, 이렇게 확인한 침투 양상을 두 세럼을 함께 사용하였을 때 나타나는 침투 양상과 비교하여 물성이 다른 두 종류의 세럼을 동시적용 했을때 기능성의 차이를 확인하기 위한 Two-dyed Serum 실험으로 총 3회의 실험을 진행하였다.

본 연구의 목적에 따라 DF가 얼마나 각 세럼의 목표 적용 깊이(KS 세럼의 경우 피하 약 300~500  $\mu\text{m}$ , CS 세럼의 경우 피하 약 500~1000  $\mu\text{m}$ )를 달성하며 두 세럼이 모두 적용됨에도 서로 간섭 없이 효과적인 침투량을 보이는지 확인하기 위해서 TP 음성 대조군, DMCS, MLP 실험군 총 3개의 실험군으로 실험을 진행했다. Two-dyed Serum 실험에서는 대조군을 제외하고 물성이 다른 세럼의 동시적용을 가능하게 하는 두 실험군 간 비교를 위한 목적의 실험이므로 TP 실험군을 제외한 DMCS, MLP TP 두 실험군으로만 진행했다.

TP, MLP TP 실험군은 동일 방식으로 세럼을 떨어뜨린 직후 손가락(Thumb force)을 사용해서 TP 한 후 15분 방치했다. DMCS 실험군은 DMCS 패치를 적용한 후 10분 동안 방치한 후 DMCS를 피부에서 제거한 뒤 5분간 더 방치했다. 모든 실험군은 위와 같이 각 15분씩 적용 시간을 고정했으며, 실험군의 적용 방식만을 변수로 하여 적용했다. 완료된 실험군들은 동일하게 광학 현미경 촬영을 통해 적용면을 관찰했으며, 직후 세럼을 닦아내어 3시간 동안 냉동했다. 냉동이 완료된 피부는 중앙을 반으로 절단하여 단면 형광 검출 현미경(Leica, Wetzlar, Germany) 촬영했다.

#### 4) 침투 깊이 및 단면적 평가

냉동 후 절단한 돼지 피부 실험체는 형광 검출 현미경으로 촬영하여 수직 침투 깊이와 단면적을 정량화했다. 침투 깊이는 각 실험군 내 실험체 피부 1개당 단면 내 무작위로 5곳의 형광 검출 깊이를 측정하여 그 평균치를 해당 피부 1개의 수직 침투 깊이로 했다.

실험군별로 적용시험을 시행한 피부는 총 5개씩 시행하여 총 5개 피부의 평균값을 각 실험군의 침투 깊이로 사용하였다. 침투 단면적은 픽셀 계산 프로그램(Image J, Center for Open Bioimage Analysis(COBA), image.sc, Wisconsin-madison, U.S)을 사용하여 실험군 내 실험체 피부 1개의 형광 픽셀 개수를 단면적으로 환산하여 이를 해당 피부의 침투 단면적으로 삼았다. 이렇게 정량화된 각 피부의 침투 단면적은 동일 실험군 내 5개 피부 침투 단면적을 평균 내어 이를 해당 실험군의 침투 단면적 수치로 했다.

본 실험에서의 깊이 수치는 세럼의 작용 가능한 깊이를 나타낸다. 또한, 침투 단면적(2차원 평면)을 함수로 표현한다면 이를 3차원 적분했을 때 구해지는 부피함수는 세럼 침투량(3차원 입체 부피)을 나타내게 된다. 따라서 두 함수의 비를 극한으로 보냈을 때, 분모와 분자 각각의 도함수의 비의 극한과 원함수의 비의 극한이 같다는 로피탈의 정리<sup>80)</sup>에 따라 각 실험체의 세럼 침투 용량의 비와 침투 단면적의 비는 같다고 보았다. 그러므로, 본 연구에서는 세럼 침투 용량에 대한 지표로 침투 단면적을 사용했다.

이러한 실험방법을 토대로 침투 깊이와 단면적을 측정한 다음 DMCS, MLP TP 방식과 대조군인 TP를 비교 분석 함으로써 보다 어떠한 실험군이 보다 효율적으로 유효성분을 경피전달하는지, 실제로 실험에 적용한 방식이 서로 다른 물성을 가지는 두 가지 유효성분을 동시 적용할 수 있는 DF를 가지는지에 대해 검증하고자 하였다.

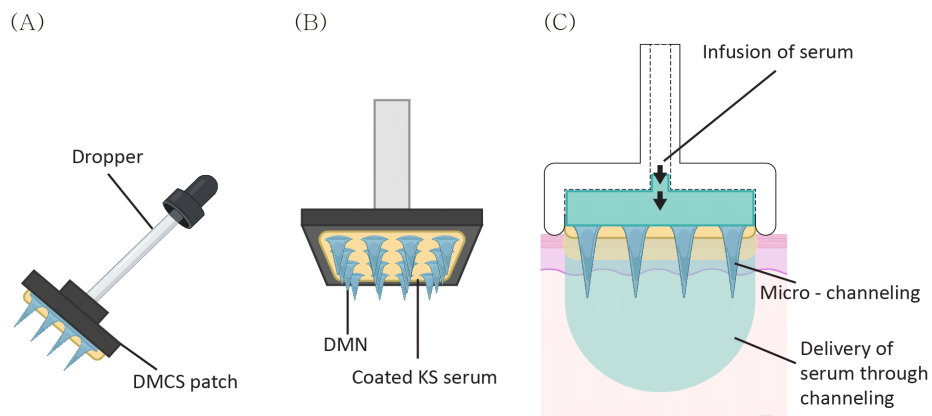
---

80) l'Hôpital's rule,  $\lim_{x \rightarrow 40x \infty} \frac{f(x)}{g(x)} = \lim_{x \rightarrow 40x \infty} \frac{f'(x)}{g'(x)}$

## IV. 실험 결과

### 1. 지용성 및 수용성 세럼의 피부 동시 적용을 위한 DF 시스템

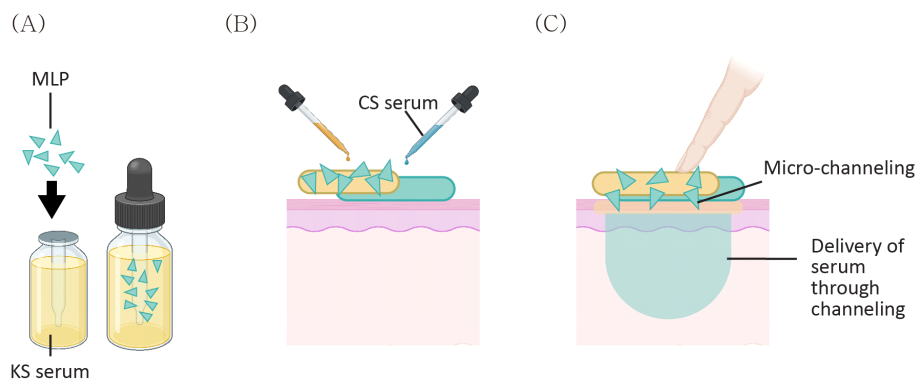
본 연구에서 피부 재생 효과를 가지는 지용성 KS 세럼과 세포 활성 효과를 가진 수용성 CS 세럼을 피부에 동시 적용하기 위해 DMCS와 MLP를 이용하였다. DMCS는 <Figure 15>에서와 같이 DMN을 통한 약물의 전달 개념에 <Figure 15. (A)>의 Dropper를 활용하여 외부 액상 세럼의 주입 개념이 추가된 경피적용 방식이며 MN과 외부 액상을 분리하여 적용할 수 있는 확장성을 가진 DF 시스템이다. <Figure 15. (B), (C)>는 DMCS 시스템을 활용하여 수용성 세럼과 지용성 세럼이 피부에 동시 적용되는 방법을 보여주는 개념도이며 <Figure 15. (B)>에 도식화한 것과 같이 DMN에 KS 세럼을 코팅하고 <Figure 15. (C)>와 같이 MN에 의해 생성된 마이크로채널(Micro Channel)을 통해 두 성분을 피부에 전달하는 방식임을 확인할 수 있다.



**Figure 15.** Diagram of DMCS' s Dual Function. (A) Overall structure of DMCS. (B) Depiction of KS-DMCS patch location. (C) Description of skin application of DMCS.

본 연구에서는 DMCS의 MN 패치 부분에 <Figure 15. (B)>에서 보이듯이 지용성 KS 세럼을 코팅하여 적용하고, <Figure 15. (C)>에서 처럼 외부 액상으로 수용성 CS 세럼을 적용함으로써 지용성 세럼과 수용성 세럼 동시 적용이 가능하였다. <Figure 15. (C)>는 DMCS 시스템을 피부에 적용했을 때의 모습이며, DMCS 시스템을 피부에 적용했을 경우 <Figure 15. (C)>처럼 DMN 부위에 코팅된 KS 세럼과 외부 액상 스포이드를 통해 주입하는 CS 세럼이 피부에 동시 적용되면서 침투될 수 있다. 그러나, MN 패치 부분과 외부 액상 주입 간 약간의 시간 차이는 발생하게 된다.

MLP는 DMN의 물리적 피부 장벽 극복 효과를 불규칙적이지만 광범위하게 적용하기 위해서 고안된 기술이다. 크림(Cream), 오일(Oil) 등의 화장품에 혼합되어 TP 방식을 기반으로 적용된다.



**Figure 16.** Diagram of MLP' s Dual Function. (A) Depiction of the manufacturing method of KS-MLP. (B) Depicts the simultaneous application method of KS-MLP and CS Serum. (C) Depiction of the skin action of the active ingredients of KS-MLP and CS Serum when applied simultaneously.

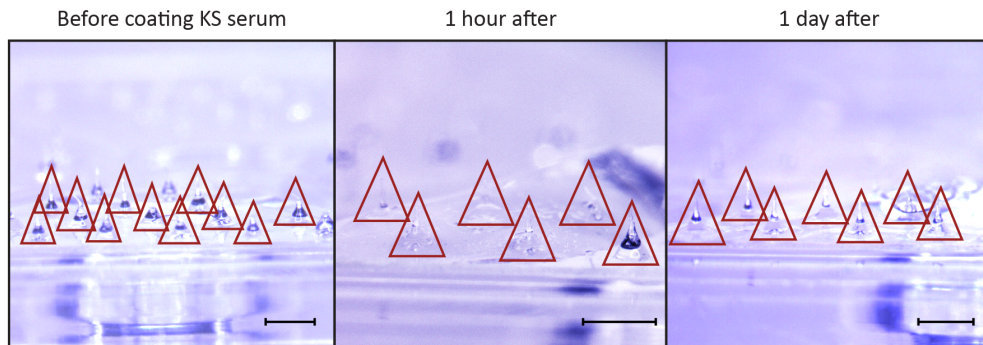
<Figure 16>은 MLP 시스템으로 수용성 세럼과 지용성 세럼이 피부에 동시 적용되는 방법을 보여준다. 연구에서 사용한 MLP는 친수성 폴리머(Polymer)인 HA로 제작되어 <Figure 16. (A)>와 같이 지용성 KS 세럼에 혼합해 사용했으며, CS 세럼에 혼합되었을 때는 형태학적 안정성을 확보하지 못해 CS 세럼에 혼합된 제형의 적용은 불가능했다.

한편, MLP 입자는 DF를 확인하기 위해서 <Figure 16. (B)>에서 보여지는 것처럼 KS-MLP와 CS 세럼의 동시 적용 방식으로 활용했다. 따라서 MLP 또한 기존 TP 방식보다 수용성 및 지용성 세럼의 유효성분을 피부에 동시 적용하면서 더 효과적으로 피부 내에 침투시키는 DF를 가지는지 확인해 볼 수 있었다. <Figure 16. (C)>에서 보이듯이 KS-MLP와 동시에 적용되는 CS 세럼이 함께 TP 방식으로 적용되며, HA Solution으로 만들어진 MLP 입자가 형성한 경피 흡수 채널은 지용성인 KS 세럼에 비해 수용성인 CS 세럼과 더 잘 결합하여 결과적으로 CS 세럼을 상대적으로 표피 내부에 더 잘 흡수될 수 있게 해준다.

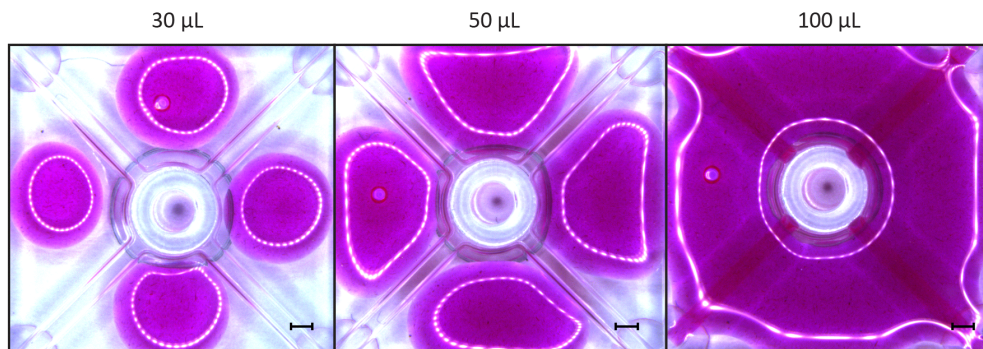
### 1) DMCS의 KS 세럼 사용 시 형태학적 안정성 평가

본 연구에서는 KS 세럼과 CS 세럼을 피부에 동시 적용하기 위해 KS 세럼을 MN의 패치 디스크 부위에 코팅하고 CS 세럼을 외부 액상으로 공급하는 시스템을 적용하였으므로 먼저 디스크에 코팅된 KS 세럼이 마이크로니들을 녹이지 않고 MN이 그 형태를 유지하는지에 대한 형태학적 안정성 평가를 진행했다. DMCS는 피부 적용 시 MN이 원뿔 모양의 형태를 통해 피부에 경피흡수 채널을 형성하기 때문에, 삽입 직전까지 그 형태를 유지하지 못하면 효과적인 삽입이 이루어지지 못하기 때문이다. <Figure 17. (A)>에서 보이듯이 형태학적 안정성 시험은 DMCS의 MN 디스크에 KS 세럼을 떨어뜨려 이를 시간별로 광학 현미경 촬영을 통해 관찰하는 방법으로 진행하였다.

(A) KS-DMCS morphological stability test



(B) Disk occupying area test



**Figure 17.** KS-DMCS Morphological Stability Test and Disk Occupying Area Test. Scale Bar: 1000  $\mu$ m. (A) Morphological Stability Test. (B) Disk Occupying Area Test.

<Figure 17. (A)>에서 확인되는 바와 같이 MN은 1일 경과까지 안정한 형태를 보였다. 본 안정성 평가는 실험 단계에서의 형태 유지를 위한 안정성 평가였으나 실제 제품화 적용 및 유통을 위해서는 유통에 필요한 시간으로 약 1달, 보관 및 사용을 위한 시간으로 길게는 6개월 등 더 오랜 시간 동안의 형태학적 안정성 확인이 필요할 것으로 생각된다. 한편, 본 연구에서 사용한 DMCS 시스템은 지용성 세럼을 MN 디스크 표면에 코팅하고 수용성 세럼을 스포이드를 통해 디스크에 공급하는 시스템이므로 지용성 세럼과 수용

성 세럼의 적용량 합이 디스크 표면을 함께 채우게 된다. 따라서 디스크 표면을 적정량으로 채우기 위해서는 디스크 표면을 코팅하기 위해 필요한 KS 세럼의 양과 디스크에 공급되는 외부 액상인 CS 세럼의 양을 결정하는 것이 필요하다.

각 세럼의 적정량을 결정하기 위해서 MN이 1.5 mm 간격으로 총 72개가 성형되는 디스크 표면에 <Figure 17. (B)>와 같이 먼저 KS 세럼의 양을 증가시키면서 코팅하여 관찰하였다. 디스크에 코팅되는 KS 세럼 양이 증가할수록 디스크에 코팅되는 KS 세럼의 면적은 증가하였으며, <Figure 17. (B)>의 마지막 사진에서 보이듯이 총 100  $\mu$ L의 KS 세럼을 균일하게 코팅했을 때 디스크 표면의 전체를 코팅할 수 있는 것으로 확인하였다. 또한, <Figure 17. (A)>에서 확인하였듯이 KS 세럼에 의해 MN이 용해되지 않는다는 것을 확인했다. 그러나, MN의 형태 및 피부 삽입 용이성을 위해서는 100  $\mu$ L 이상 디스크를 채우지 않는 것이 바람직하다고 판단하였다. 이는 피부와의 접촉 시 디스크의 공간이 줄어들게 되므로 코팅한 액상의 일부분이 MN의 면적 밖으로 이탈할 수 있기 때문이다.

또한, 실험에서는 코팅된 KS 세럼 이외에도 외부 액상으로써 CS 세럼을 디스크로 공급하므로, <Figure 17. (B)>의 마지막 사진과 같이 KS 세럼이 100  $\mu$ L로 코팅되어 가득 채워져 있는 디스크에는 CS 세럼을 주입할 때 CS 세럼의 유효성분이 피부에 접촉할 수 있는 면적이 없어지게 되기 때문에, 외부 액상인 CS 세럼의 공급을 고려하여 본 연구에서는 임의로 그 절반인 50  $\mu$ L로 코팅량을 결정했다. 향후 선행연구의 방식에 따라 두 세럼을 함께 적용하는 방식으로 제품화 단계에서 필요한 각 세럼의 적용량에 대한 정밀한 최적화가 필요할 것으로 보인다.

## 2) MLP의 KS 세럼 혼합 시 형태학적 안정성 평가

MLP는 피부를 통해 MLP 입자를 TP 제형 제품에 혼합하여 적용하고, DF를 적용하고자 할 때는 이렇게 혼합된 MLP 혼합 세럼과 함께 별도의 추가 세럼을 활용하여 유효성분을 공급하는 방식이다. 특히, 본 연구에서는 KS 세럼과 CS 세럼을 피부에 동시 적용하기 위해 MLP 입자를 KS 세럼에 혼합한 KS-MLP 세럼과 CS 세럼을 함께 TP 방식으로 공급하는 시스템이므로, 먼저 KS 세럼에 혼합된 MLP가 녹지 않고 그 형태를 유지하는지에 대한 형태학적 안정성 평가를 진행했다. MLP는 피부 적용 시 반 원뿔 모양의 형태를 가진 입자를 통해 인위적으로 각질층을 손상시켜 경피흡수 채널을 형성한다. 특히, 72개의 일정한 간격을 가진 MN 배열을 통해 규칙적인 배열의 경피 흡수 채널을 형성하는 DMCS와 달리 MLP 방식은 일반적인 TP 제형에 혼합되어 손가락으로 누르는 힘 등에 의해 피부에 문질러지는 방식으로 불균일한 배열의 경피흡수채널을 만들게 되는 MLP의 특성상 입자의 형태를 피부에 적용하기 직전까지 유지하는 것이 필요하고 만약 입자의 형태가 무너질 경우 그 만큼 피부에 작용되는 효과도 줄어들 것으로 판단된다.

KS-MLP morphological stability test

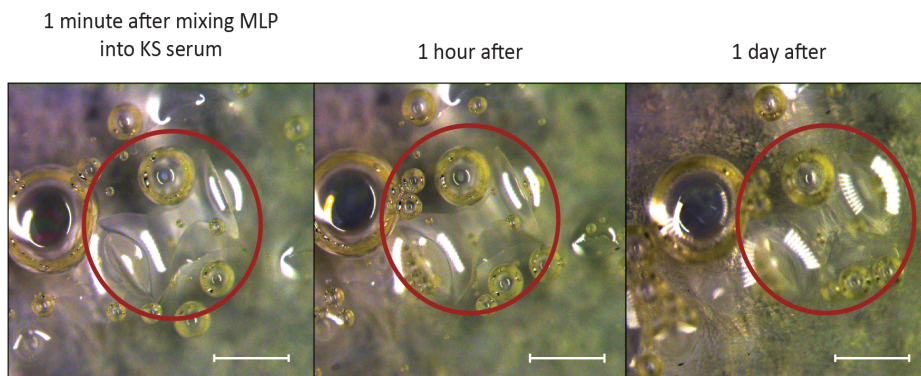
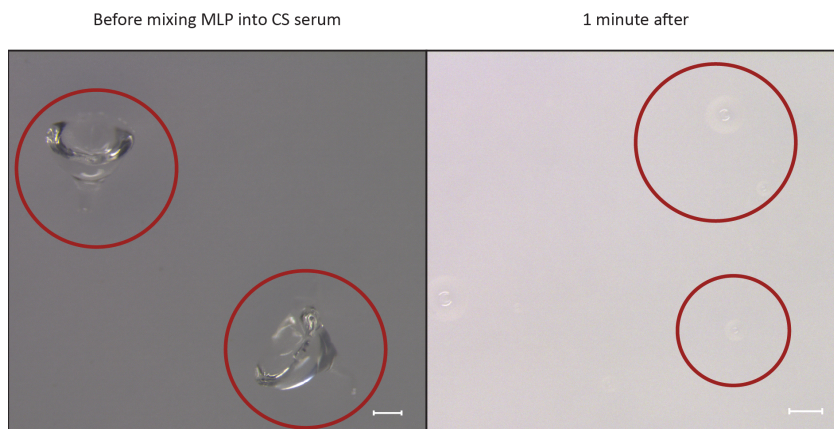


Figure 18. KS-MLP Morphological Stability Test. Scale Bar: 500  $\mu$ m

〈Figure 18〉에서 보이듯이 형태학적 안정성 시험은 MLP에 KS 세럼을 적용하고 이를 시간별로 광학 현미경 촬영을 통해 관찰하였으며 〈Figure 18〉의 첫 번째 사진은 KS 세럼을 적용하기 전이며 두 번째, 세 번째 사진은 KS 세럼 적용 후 1시간, 1일 후의 MLP 입자의 형태를 보여준다. 〈Figure 18〉의 마지막 사진에서와 같이 MLP는 1일 경과까지 안정한 형태를 보였으나 이는 실험 단계에서 형태 유지 안정성 평가 결과이므로 향후 제품화 단계를 고려하여 유통과 보관에 필요한 약 1달 혹은 길게는 6개월 정도의 더 오랜 기간 동안에도 형태학적으로 안정성이 유지되는지 확인이 필요하다.

### 3) MLP의 CS 세럼 혼합 시 형태학적 안정성 평가

MLP는 피부에 세럼 등에 혼합된 MLP를 손이나 도구 등으로 문질러 TP 적용하는 방식이다. 앞선 KS-MLP 안정성 시험에서 언급했듯이, 피부 적용 시 MLP의 경피흡수 채널 형성을 위한 형태 유지가 중요하다. 따라서 MLP가 CS 세럼과 함께 사용될 때의 형태 유지 안정성 또한 〈Figure 19〉와 같이 확인 하였다.



**Figure 19.** CS-MLP Morphological Stability Test. Scale Bar: 500  $\mu$ m

한편, <Figure 19>에서 확인하였듯이 친수성 폴리머인 HA로 제작된 MLP는 수용성 세럼과 닿으면 그 형태를 유지하지 못하고 용해된다. 그러나, CS 세럼 단독 적용실험 실험군으로써의 시행 가능성을 평가하기 위해 CS-MLP의 형태학적 안정성을 확인했다.

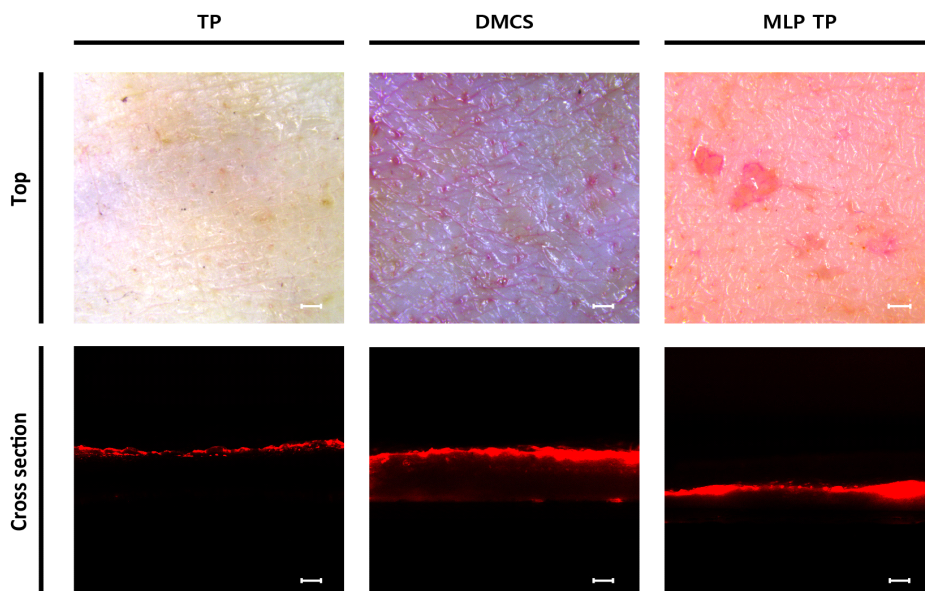
<Figure 19>의 마지막 사진에서 보이듯이 CS-MLP의 형태학적 안정성 평가 결과 CS 세럼을 MLP 위에 떨어트렸을 때 정제수 베이스인 CS 세럼이 가지는 수용성의 특성 때문에 HA Solution으로 제조된 MLP가 용해되어 사라졌다. 이를 통해 MLP는 CS 세럼에는 함께 사용할 수 없음을 확인하였으므로, CS 세럼 단독 사용 실험에서는 MLP 적용 실험군을 제외하였다. 이러한 결과는 본 연구에서 사용한 MLP 입자가 친수성 폴리머(Polymer)로 제작되었기 때문에, 향후 수용성 화장품 단독 사용을 위한 친유성 폴리머로 제작된 MLP를 사용한다면 수용성 화장품 내 MLP 입자가 형태를 유지할 수 있을 것으로 보인다.

## 2. *in vitro* 돼지 피부 KS, CS 세럼 적용실험

일반적으로, TP 방식으로 KS와 CS 두 세럼을 동시 적용할 경우 물성 차이로 인한 층 분리 및 흡수 저하가 일어난다. 그러나 DF를 가진 DMCS와 MLP에서는 이러한 물성 차이로 인한 변수가 경피흡수에 어떻게, 얼마나 영향을 미치며, 기존 TP 방식 대비 얼마나 개선된 경피흡수를 보여주는지에 대한 여부는 불분명하다. 따라서 DF로 두 세럼을 함께 적용했을 때, 각 세럼이 단독으로 적용되었을 때와 비교해 어떠한 차이를 보이는지 관찰하기 위해 우선 KS, CS 각 세럼을 단독으로 적용하는 실험을 먼저 진행하였다.

### 1) KS 세럼 단독 적용 실험

먼저, KS의 실험군별 침투 깊이와 단면적 양상을 확인하기 위해 형광염색된 KS 세럼(Nile Red 0.1% KS Serum)과 돼지 피부(Porcine Skin  $1\text{mm} \pm 20\%$ )를 활용하여 실험을 진행하였다. <Figure 20>에서 보면 세럼의 적용이 완료된 실험체는 반으로 자른 후 수직 침투 깊이와 단면적을 형광 검출 현미경으로 촬영 후 측정했다. 실험군은 TP, DMCS, MLP TP 총 3개 실험군으로 진행하였다.



**Figure 20.** Top View of Optical Microscopy and Cross-sectional Fluorescence Detection for Each Experimental Group after KS Serum Application. Scale Bar:  $1000 \mu\text{m}$ .

정성 데이터를 침투 깊이 및 단면적 수치로 정량화하기 위해서 단면 형광 검출 현미경 촬영을 통해 피부마다 무작위로 5곳의 깊이를 측정하여 그 평균값을 침투 깊이로 정량화했으며, image j 프로그램을 사용하여 단면 형광

픽셀 수를 계산하고 그 평균값을 침투 단면적으로 환산하였다. 객관성의 확보를 위해 각 시험별로 총 5번을 진행하였으며 세 실험군에 대한 평균치를 최종 데이터로 활용하였고 실험을 통해 얻어진 침투깊이에 대한 측정값은 <Table 5>와 같이 나타났으며 단면적에 대한 측정값은 <Table 6>과 같다.

**Table 5.** Comparison of Average Fluorescence Intradermal Diffusion Values for KS Serum Penetration Depth(n=5).

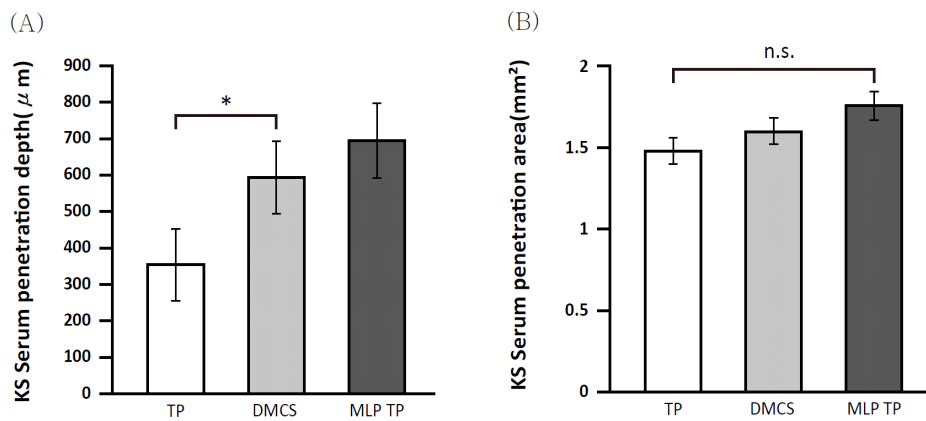
Trial	TP( $\mu$ m)	DMCS( $\mu$ m)	MLP TP( $\mu$ m)
1st	519.82	713.41	606.7472
2nd	400.65	544.11	646.2032
3rd	357.35	860.57	759.6066
4th	226.428	415.992	750.191
5th	270.51	432.975	714.9106
AVG	354.95	593.41	695.53

**Table 6.** Comparison of Average Fluorescence Intradermal Diffusion Values for KS Serum Penetration Area(n=5).

Trial	TP(mm <sup>2</sup> )	DMCS(mm <sup>2</sup> )	MLP TP(mm <sup>2</sup> )
1st	1.03	1.73	2.24
2nd	1.46	1.77	1.71
3rd	1.75	1.08	1.51
4th	2.08	1.81	1.77
5th	1.04	1.56	1.58
AVG	1.47	1.59	1.76

<Figure 21. (A)>의 에서 TP 실험군 354.95  $\mu$ m (100%, n=5, mean $\pm$ 14%)와 비교해 DMCS 실험군은 593.41  $\mu$ m (167%, n=5, mean $\pm$ 14%), MLP TP 실험군이 695.53  $\mu$ m (196%, n=5, mean $\pm$ 4%)의 침투 깊이 수치를 보였다. 음성 대조군인 TP와 비교하여 DMCS, MLP TP 실험군 모두 상대적으로 유의미한 침투 깊이 증가가 이루어짐을 확인할 수 있었다. 특히, MLP TP 실

험군에서 TP 실험군과 비교하여 약 96% 가까이 큰 폭으로 증가한 모습을 확인했다. 이는 KS 세럼이 효과를 나타내기 위해 침투하여야 하는 피부의 목표 적용 깊이(피하 약 300~500  $\mu\text{m}$ )를 안정적으로 달성한 것으로 판단할 수 있다. <Figure 21. (B)> 에서 확인되는 바와 같이 세럼의 침투 면적은 TP 실험군 1.47  $\text{mm}^2$  (100%,  $n=5$ ,  $\text{mean} \pm 14\%$ )와 비교해 DMCS 실험군은 1.59  $\text{mm}^2$  (108%,  $n=5$ ,  $\text{mean} \pm 8\%$ )로 비슷하게 나타났고, MLP TP 실험군의 경우 1.76  $\text{mm}^2$  (120%,  $n=5$ ,  $\text{mean} \pm 7\%$ )의 침투 단면적 수치를 나타냈다. 통계적으로 유의미한 차이는 아니지만 침투 단면적 비교에서도 역시 MLP TP 실험군이 다른 실험군과 비교하여 가장 높은 수치를 나타내는 것으로 확인되었다.



**Figure 21.** Comparison of Penetration Depth and Area of KS Serum Application Test Only. (\* $p < .05$ ). (A) Penetration depth comparison. (B) Comparison of penetration cross-sectional areas.

결과적으로, <Figure 21>에서와 같이 지용성인 KS 세럼은 MLP TP 실험군에서 침투 깊이와 단면적 모두 가장 높은 수치를 나타냈는데 이를 통해 지용성 세럼은 MLP TP 방식이 가장 효과적인 시술 방식임을 확인하였다. 한편, DMCS 또한 음성 대조군과 비교해 약 167%의 수치를 보이며 유의미한

차이를 보여주었다. 이는 지용성 세럼 사용 시 두 시술 모두 효과적이며, MLP TP는 TP와 비교했을 때 약 2배에 가까운 수치를 보여주어 더 효과적임을 시사한다. 지용성 KS 세럼에서 이와 같은 결과가 나타난 원인은 다음과 같이 해석된다. 먼저, MLP는 HA Solution으로 제작되기 때문에, 지용성 KS 세럼은 앞서 <Figure 18>에서 확인한 바와 같이 MLP를 용해하지 못한다. 따라서 MLP는 안정적으로 형태를 유지하며 피부에 경피흡수 채널을 형성했을 것으로 보인다.

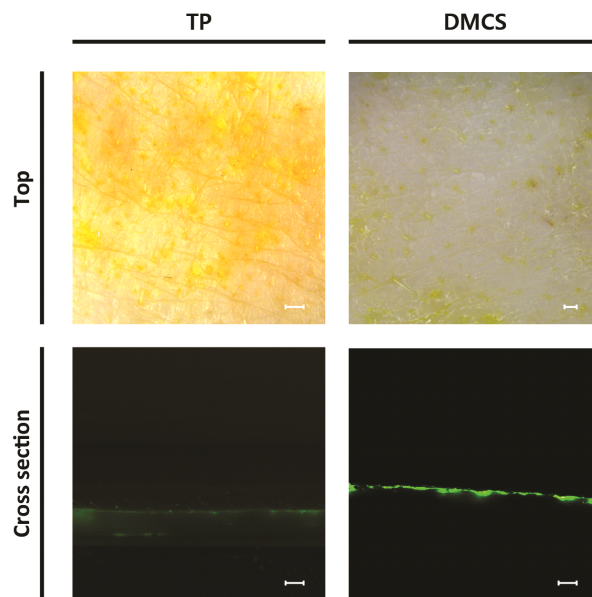
DMCS의 MN 또한 <Figure 21>에서 확인한 바와 같이 지용성 KS 세럼에서 형태학적 안정성을 확인했다. 따라서 DMCS의 MN이 안정적으로 형태를 유지하며 피부에 경피흡수 채널을 형성하는 것이 가능했을 것으로 보인다. 그러나 이 두 실험군 중 <Figure 21>에서 나타난 것처럼 MLP TP 실험군이 침투 깊이에서 약 30%, 단면적에서 약 12%의 차이를 보이며 더 높은 수치를 나타낸 것은 두 실험군이 경피흡수 채널을 형성하는 과정의 균일성에서 차이가 났기 때문으로 판단된다.

두 실험군 모두 물리적으로 원뿔 혹은 반 원뿔 형태의 MN(혹은 MLP)을 통해 피부 장벽을 극복한다는 점에서는 유사하지만, DMCS는 형성하는 경피흡수 채널의 규칙성과 균일성 및 패치를 활용하는 방식인 반면 MLP는 TP 방식을 적용함으로써 생기는 방법적 차이가 있다. 또한, 지용성인 KS 세럼은 각질층 등 수분을 거의 포함하지 않는 표피 상부층에 포함된 지질 및 유상의 성분들과 잘 결합한다. 따라서 MN 삽입 후 방치하게 되는 방식의 DMCS 실험군보다는 반복적으로 TP 방식으로 마찰 등 외부로부터 힘을 받아 형성된 경피흡수 채널뿐만 아니라 피부 표면으로도 흡수가 촉진된 MLP TP 실험군이 결과적으로 경피흡수 채널 형성 및 유지에 유리했을 것으로 사료된다.

## 2) CS 세럼 단독 적용 실험

CS 세럼의 실험군별 침투 깊이와 단면적 양상을 확인하기 위해 CS 단독 사용 실험을 진행했다. <Figure 22>에서 나타나듯이 CS 세럼 단독 적용실험 또한 수용성 형광염색 시약인 Calcein을 사용해 염색된 Calcein 0.01 wt% CS 세럼을 사용했으며, KS 세럼 단독 적용실험에서와 같은 돼지 피부를 사용했다.

<Figure 22>에서 나타나듯이 CS 세럼 단독 적용실험 또한 형광 검출 현미경 촬영을 통해 침투 깊이와 단면적의 양상을 관찰했다. MLP의 경우 CS 세럼에 혼합했을 때 MLP 입자의 안정성이 확보되지 못하고 입자가 녹아버리는 현상을 <Figure 19>에서 확인했다. 따라서 <Figure 22>에 나타난 것과 같이 실험군은 TP, DMCS 총 2가지 실험군으로 구분하여 진행했다.



**Figure 22.** Top View of Optical Microscopy and Cross-sectional Fluorescence Detection for Each Experimental Group after CS Serum Application. Scale Bar: 1000  $\mu$ m.

DMCS 실험군은 KS 세럼 단독 적용실험에서와 다르게 선행연구<sup>81)</sup>에서 외부 액상으로 수용성 세럼을 사용한 것과 같이 본 연구에서는 수용성인 CS 세럼을 외부 액상으로 주입하였다. 또한 실험이 완료된 돼지 피부 실험체는 <Figure 22>과 같이 표면 광학 현미경 사진과 단면 형광 검출 현미경으로 촬영하여 사진으로 나타냈다. 이렇게 얻은 정성 데이터를 침투 깊이 및 단면적 수치로 정량화하기 위해서 단면 형광 검출 현미경 촬영을 통해 피부마다 무작위 5곳의 깊이를 측정하여 그 평균값을 침투 깊이로써 정량화하였으며, image j 프로그램을 사용하여 단면 형광 픽셀 수를 계산하여 이를 침투 단면적으로 환산하는 방법으로 측정하였다.

결과의 객관성 확보를 위해 각 시험별로 총 5번을 진행하였으며 세 실험군에 대한 평균치를 최종 데이터로 활용하였고 실험의 결과는 <Table 7>과 같이 나타났다.

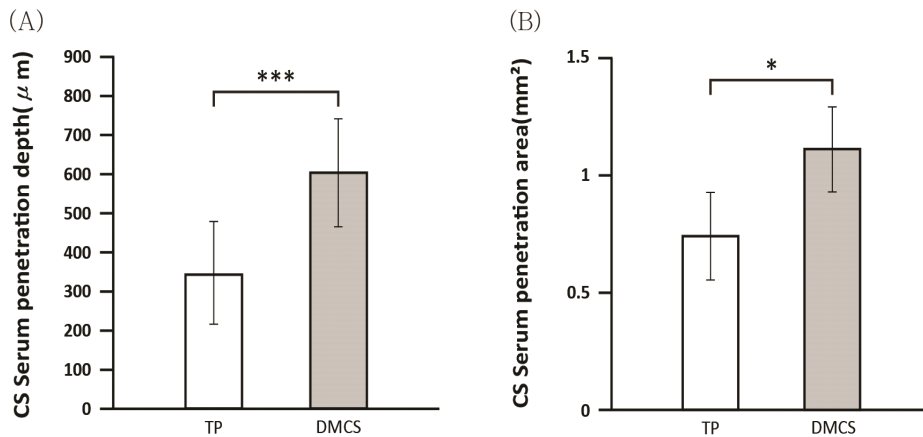
**Table 7.** Comparison of Average Fluorescence Intradermal Diffusion Values for CS Serum Penetration Depth(n=5).

Trial	TP	DMCS
1st	416.393	605.151
2nd	274.143	627.124
3rd	274.181	660.903
4th	434.296	538.774
5th	329.403	606.547
AVG	345.68	607.7

<Figure 23>의 (A)에서 TP 실험군의 침투 깊이는 345.68  $\mu$ m (100%, n=5, mean $\pm$ 10%)로 KS 세럼 단독 실험에서의 354.95  $\mu$ m (100%, n=5, mean $\pm$ 14%)

81) Sim, J. H., Gong, S. D., Kang, G. W., Jang, M. G., Yang, H. S., Park, J. S., Kim, Y. C., Lee, H. K., Jung, H. J., Kim, Y. S., Jeon, C. S., Ahn, H. R., Kim, M. K., Choi, J. B., Lee, H., Jung, H., I. (2022). *op. cit.*

와 유사한 수치를 보였으며, DMCS 실험군에서는  $607.7 \mu\text{m}$  (176%,  $n=5$ ,  $\text{mean} \pm 3\%$ )로 증가한 것을 확인했다. KS 세럼 단독 사용 실험과 다르게 CS 세럼을 사용하며 세럼의 물성이 지용성에서 수용성으로 변화했을 때 TP와 DMCS의 침투 깊이의 차이가 KS 세럼 단독 실험에서는 약 67% ( $n=5$ ,  $\text{mean} \pm 14\%$ )를 나타낸것과 비교해 CS 세럼 단독 실험에서는 약 76% ( $n=5$ ,  $\text{mean} \pm 3\%$ )를 나타냄으로써 그 차이가 약 10% 증가하였는데 이는 DMCS 사용 시 물리적으로 피부 장벽이 극복되는 환경에 놓인 CS 세럼이 수분을 많이 머금고 있는 표피층 하단에 TP 실험군과 비교해 상대적으로 빠르게 접촉하면서 더욱 깊이 침투했을 것으로 보인다. KS 세럼 단독 적용실험과의 차이가 나는 것은 표피 하단부가 수분을 많이 포함하기 때문에, 수용성인 CS 세럼이 지용성 KS 세럼에 비해 더욱 빠른 속도로 흡수되었을 것으로 보인다.



**Figure 23.** Comparison of Penetration Depth and Area of CS serum Application Test Only. ( $*p < .05$ ,  $***p < .001$ ). (A) Penetration depth comparison. (B) Comparison of penetration cross-sectional areas.

또한, <Figure 23. (B)>에서 나타난 것과 같이 CS 세럼 단독 적용실험에서는 침투 단면적 또한 유의미한 차이를 보였다. TP 실험군의 침투 단면적은  $0.75 \text{ mm}^2$  (100%,  $n=5$ ,  $\text{mean} \pm 15\%$ )인 데에 비해 DMCS 실험군의 침투 단면적은  $1.11 \text{ mm}^2$  (148%,  $n=5$ ,  $\text{mean} \pm 9\%$ )의 수치를 나타냈다. 이를 통해, KS 세럼 단독 사용 시와 비교해 침투 단면적 차이 또한 증가했음을 보였다. 침투 단면적은 TP 실험군 대비 DMCS 실험군이 약 148%( $n=5$ ,  $\text{mean} \pm 9\%$ )의 침투 단면적을 보였다. 즉, KS 세럼 실험 단독 적용실험에서의 약 8% ( $n=5$ ,  $\text{mean} \pm 8\%$ ) 증가 수치보다 40% 가량 더 증가했다. 이를 통해, DMCS 시술의 경우 침투 깊이와 단면적 모두 지용성 세럼보다 수용성 세럼을 적용했을 때 상대적으로 더 유의미한 차이를 보이고 있음을 확인했다.

이는 각 세럼 간 물성 차이로 생기는 침투 양상으로 판단된다. DMCS 시술의 특성상 DMN이 형성하는 경피흡수 채널을 이용해 유효성분을 전달하고 이렇게 형성되는 채널은 피부에 삽입된 DMN이 피부 내에서 용해 및 확산(Swelling)하면서 점차 점도를 가지는 HA Solution으로 이루어진 유체 흐름이 된다. 이러한 유체 흐름은 물을 포함하는 친수성의 HA Solution으로 이루어지기 때문에 수용성 용액과 잘 섞인다. 즉, DMCS 실험군에서 지용성인 KS 세럼보다는 수용성인 CS 세럼에서 더 높은 침투 깊이 및 단면적 수치를 보인 이유는, 이러한 DMCS의 경피흡수 채널의 용해 과정에서 기인하는 것으로 보았다. 즉, 수용성 세럼 혼합 시 HA Solution으로 제작된 입자가 수용성 세럼의 접촉으로 인해 바로 용해되는 MLP와 달리 DMCS는 외부 액상으로써 수용성 세럼이 공급되는 시스템이기 때문에, MN이 형성한 채널이 제대로 형성될 수 있는 시간의 확보가 가능하다. 결국 DMCS 시술의 경우 세럼을 단독 사용하게 되는 경우에 외부 액상으로써 수용성 세럼을 사용했을 때 MN 디스크 표면에 코팅된 지용성 세럼을 사용한 때보다 더 효과적으로 작용할 것으로 예측했다.

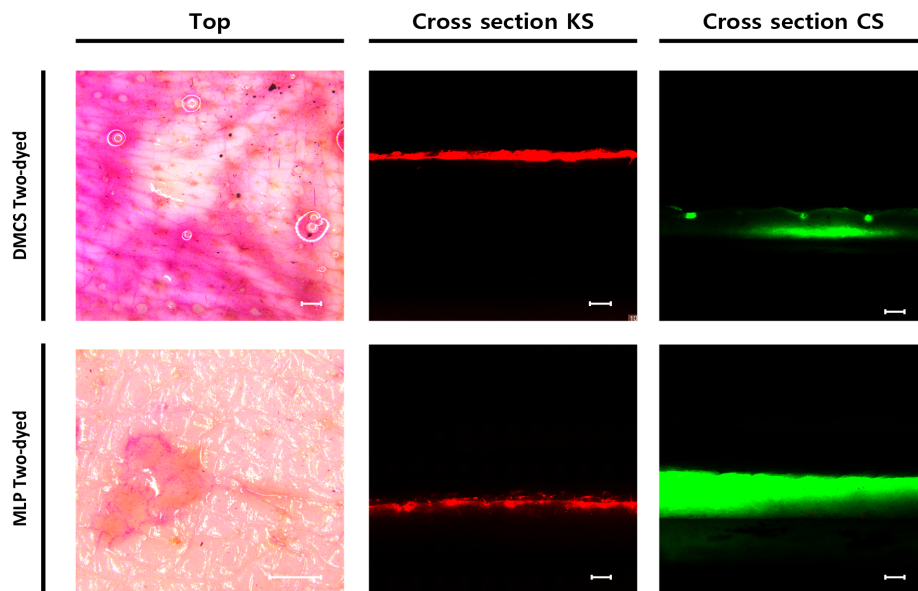
한편, MLP의 경우 HA Solution으로 제작된 MLP 입자를 통해 물리적으로 피부 장벽을 극복하며 채널링 한다는 점에서 DMCS와 이론적으로 유사한 방식이지만, 불확정성을 가지는 입자의 분포와 TP 방식을 모방한 적용 방식으로 인해 DMCS와는 다른 양상을 보였을 것으로 판단되는데 이 또한 세럼 간 물성 차이를 통해 설명될 수 있다. 지용성 세럼을 MLP와 사용하였을 경우, 입자가 제대로 피부에 적용된 상태(삽입 혹은 불규칙하게 박힌 상태)에서 피부 내의 수분으로 인해 용해되며 유체의 흐름이 된다. 결국 이렇게 형성된 경피흡수 채널이 점차 유체 흐름으로써 작용하며 지용성 세럼의 흡수에 긍정적인 영향으로 작용하는 것이라고 판단되지만 수용성 세럼의 경우에는 친수성 HA Solution으로 제작된 MLP가 세럼과 따로 적용될 경우에도 채널을 형성하기도 전에 도포되는 동시에 MLP 입자가 수용성 CS 세럼에 의해 유체화했을 것으로 예측된다.

이를 통해, MLP의 경우 CS 세럼 단독 실험에서 수치를 볼 수는 없었지만, KS 세럼 단독 실험에서보다 감소한 침투 깊이와 단면적 수치를 보였을 것으로 추측했다. 그러므로 각기 다른 물성의 세럼 단독 사용 시 세럼의 성격이 지용성인 경우, MLP TP 방식이 좀 더 효율적이며, 수용성 세럼의 경우 DMCS가 적절한 경피전달 방식임을 확인할 수 있다. 한편, 본 연구에서는 두 기술의 DF 효능을 확인하는 것이 목적이므로 앞선 두 실험의 결과를 통해 DMCS가 경피흡수 채널의 안정적인 유지에 더 유리하므로 DMCS가 MLP TP에 비해 더 효과적인 DF를 보일 것으로 예측했다.

### 3) 돼지 피부 Two-dyed 세럼 동시 적용실험

각 세럼 단독 사용 실험에서 지용성 KS 세럼과 수용성 CS 세럼의 물성 차이에 의한 침투 깊이 및 단면적 양상을 확인하기 위한 시험을 진행했으며, <Figure 19>에서 나타나듯이 DMCS와 MLP TP의 침투 깊이 및 단면적

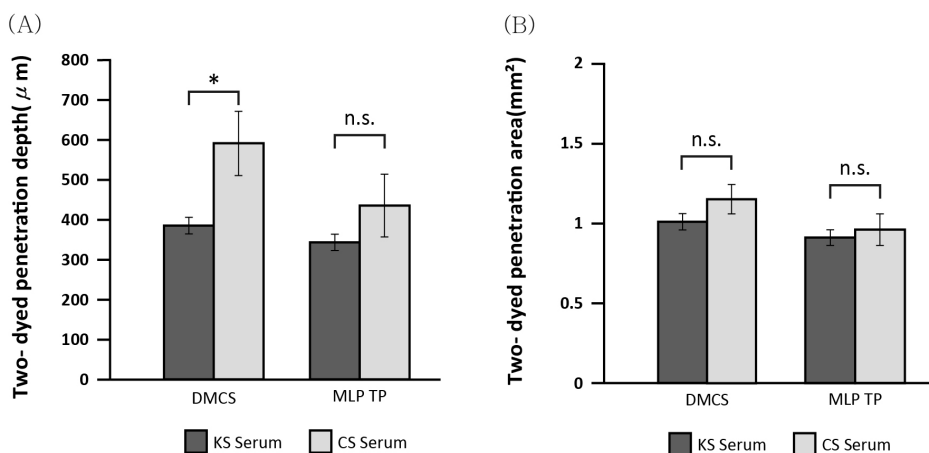
양상을 확인하였다. 이와는 별개로 각 세럼의 단독 적용실험 결과 수치와 비교하여 DF의 효과를 확인하기 위해서 Two-dyed 세럼 동시 적용실험을 진행했다. 본 실험은 DMCS와 MLP TP가 물성이 서로 다른 성분을 동시에 적용하는 것이 가능한지를 확인하는 것이 목적이므로, 실험군은 DMCS와 MLP TP 두 실험군으로 진행했다. <Figure 15>에서 볼 수 있듯이 DMCS는 마이크로니들 패치 부분에 코팅된 KS 세럼과 외부 액상으로 주입되는 CS 세럼을 동시 적용했다. <Figure 16>에서 나타나 있듯이 MLP TP 실험군의 경우, KS-MLP를 먼저 떨어뜨리고 난 다음 CS 세럼을 즉시 떨어뜨려 TP 방식으로 문지름으로써 두 세럼을 동시에 적용하는 것이 가능했다.



**Figure 24.** Top View of Optical Microscopy and Cross-sectional Fluorescence Detection for Each Experimental Group after KS and CS Serum Application.

Scale Bar: 1000  $\mu$ m.

또한 실험이 완료된 돼지 피부 실험체는 <Figure 24>와 같이 표면 광학 현미경 사진과 단면 형광 검출 현미경 사진으로 나타냈다. 이렇게 얻은 정성 데이터는 침투 깊이 및 단면적 수치로 정량화하기 위해서 앞의 실험과 같이 단면 형광 검출 현미경 촬영을 통해 피부마다 무작위 5곳의 깊이를 그 피부의 침투 깊이로써 정량했으며, image j 프로그램을 사용하여 단면 형광 픽셀 수를 계산하여 이를 침투 단면적으로 환산했다.



**Figure 25.** Comparison of Serum Penetration Depth and Cross-Sectional Area Between KS and CS Serum on Each Experimental Group. (\* $p < .05$ ). (A) Penetration depth comparison. (B) Comparison of penetration cross-sectional areas.

<Figure 25. (A)>의 에서 나타나듯이 두 실험군에서 모두 KS 세럼에 비해 CS 세럼의 침투 깊이가 수치가 유의미하게 큰 것으로 나타났다. DMCS 실험군에서는 KS 세럼이 383.61  $\mu\text{m}$  (100%,  $n=5$ ,  $\text{mean} \pm 11\%$ ), CS 세럼이 590.13  $\mu\text{m}$  (154%,  $n=5$ ,  $\text{mean} \pm 12\%$ )의 침투 깊이를 보이며 통계적으로 유의미한 차이를 나타냈다. MLP TP의 경우 KS 세럼이 343.24  $\mu\text{m}$  (100%,  $n=5$ ,  $\text{mean} \pm 10\%$ ), CS 세럼이 434.39  $\mu\text{m}$  (127%,  $n=5$ ,  $\text{mean} \pm 9\%$ )로 유의미하진 않았지

만 역시 CS 세럼이 우세한 침투 깊이를 보였다. 이를 통해, 앞선 두 단독 적용실험에서 예측했듯이 DMCS 실험군의 DF가 더 효과적일 것임을 일부분 검증했다. 본 연구의 목적에 따라 DMCS 실험군은 KS 세럼의 목표 적용 깊이인 피하 약 300~500  $\mu\text{m}$ 와 CS 세럼의 목표 적용 깊이인 피하 약 500~1000  $\mu\text{m}$ 를 달성하며 DF를 보였다. MLP TP 실험군의 경우에는 CS 세럼의 침투 깊이 수치가 목표 적용 깊이에 밀도는 수치를 보였다.

두 실험군의 침투 단면적 비교의 경우 <Figure 25. (B)> 와 같이 CS 세럼의 침투 단면적이 모두 넓은 것으로 나타났다. DMCS 실험군에서는 KS 세럼이 1.01  $\text{mm}^2$  (100%, n=5, mean $\pm$ 15%), CS 세럼이 1.15  $\text{mm}^2$  (114%, n=5, mean $\pm$ 9%)를 나타냈으며, MLP TP의 경우 KS 세럼이 0.91  $\text{mm}^2$  (100%, n=5, mean $\pm$ 15%), CS 세럼이 0.96  $\text{mm}^2$  (105%, n=5, mean $\pm$ 9%)로 나타나면서 차이를 보였지만 통계적으로 유의미한 차이는 보이지 않았다. 그러나, 침투 단면적은 침투량에 대한 간소화된 지표로써 비율 측정을 위해 사용되었기 때문에 향후 침투량의 부피를 직접 구하는 과정을 통해 비교한다면 유의미한 차이가 있을 것으로 보인다. 한편, 침투 단면적 양상에서도 침투 깊이에서와 마찬가지로 DMCS의 두 세럼 간 침투 단면적 차이가 약 14%(n=5, mean $\pm$ 9%)로, MLP TP의 약 5%(n=5, mean $\pm$ 9%)에 비해 더 큰 차이를 보이면서 역시 DMCS의 DF가 MLP TP의 DF보다 효과적임을 보였다.

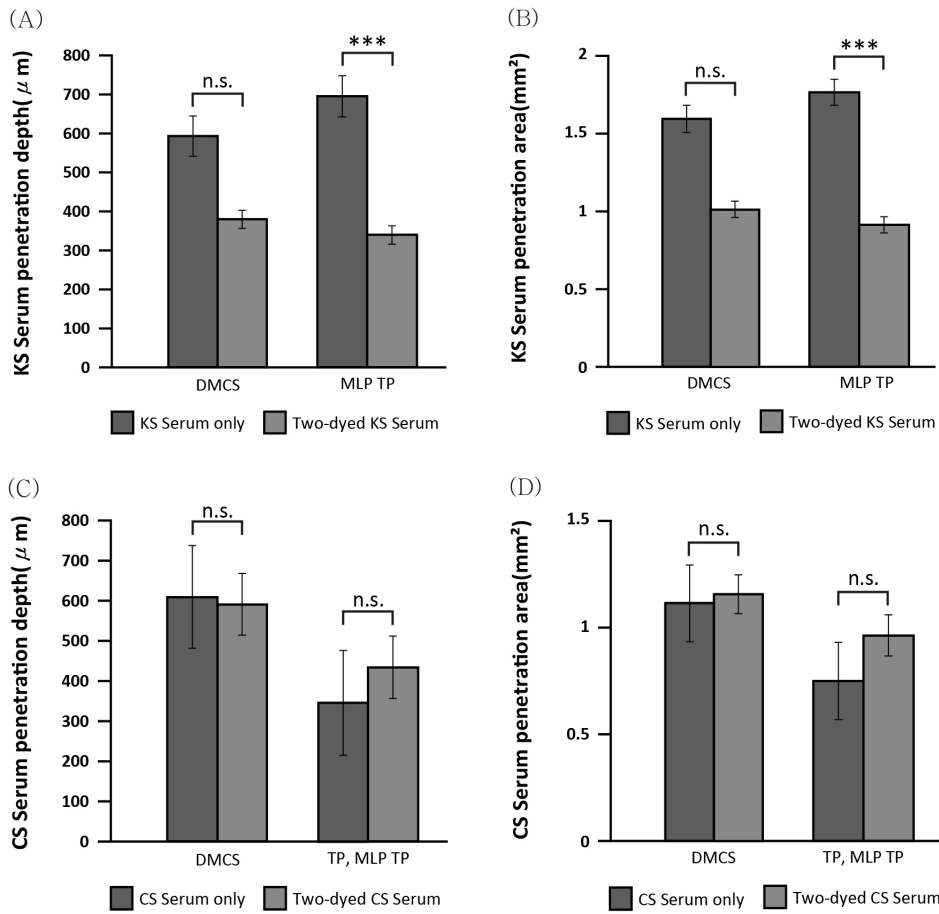
<Figure 26>에서는 DMCS, MLP TP 두 실험군의 DF가 어떻게 작동하고 있는지 두 세럼 단독 적용실험의 침투 깊이 및 단면적 양상과 비교하며 Two-dyed 세럼 적용의 영향에 대해 분석했다. <Figure 26. (A), (B)>에서 보듯이 KS 세럼의 침투 깊이 및 단면적은 모두 감소했다. 특히, MLP TP 실험군에서는 유의미한 차이를 보이며 큰 폭 감소한 것을 확인할 수 있었다.

DMCS 실험군에서는 단독 사용 시 593.41  $\mu\text{m}$  (100%, n=5, mean $\pm$ 14%)였던 침투 깊이는 383.61  $\mu\text{m}$  (65%, n=5, mean $\pm$ 11%)로 감소했으며, 1.59  $\text{mm}^2$

(100%, n=5, mean±8%)였던 침투 단면적은 1.01 mm<sup>2</sup> (64%, n=5, mean±24%)로 감소했다. MLP TP 실험군의 경우, 단독 사용 시 695.53 μm (100%, n=5, mean±4%)였던 침투 깊이는 343.24 μm (49%, n=5, mean±10%)로 무려 약 51% 감소했으며, 1.76 mm<sup>2</sup> (100%, n=5, mean±7%)였던 침투 단면적은 0.91 mm<sup>2</sup> (52%, n=5, mean±6%)로 마찬가지로 약 48%의 큰 감소 폭을 보였다. KS 세럼의 이러한 침투 양상 변화는 단독 적용실험과는 달리 DMCS에서는 외부 액상 수용성 CS 세럼이 적용되어 친수성 폴리머인 HA로 제작된 마이크로니들 경피흡수 채널이 상대적으로 CS 세럼과 잘 결합하여 KS 세럼은 상대적으로 물성 차이에 의한 척력을 받은 것으로 보인다.

특히, MLP TP 실험군에서 더욱 극명한 침투 깊이 및 단면적 차이가 난 것은, 외부 액상이 주입되는 동안 물리적인 경피흡수 채널을 형성할 수 있는 시간 차가 있는 DMCS와 달리 MLP는 CS 세럼과 KS-MLP가 완전하게 동시 적용되기 때문에 그만큼 DMCS와 비교해 경피흡수 채널을 형성하고 유지할 수 있는 시간이 부족했던 것으로 보인다. 때문에, MLP TP에서는 경피흡수 채널이 형성되었더라도 DMCS에서와 같은 이유로 CS 세럼이 친수성 MLP 입자와 먼저 결합하면서 상대적으로 척력을 받았고, Two-dyed 세럼 적용으로 인해 경피 흡수 채널 형성 및 유지가 DMCS에 비해 불안정해진 관계로 이러한 극명한 차이를 나타낸 것으로 보인다.

<Figure 26. (C), (D)> 의 그래프상 언급되어 있듯이 CS 세럼의 경우 MLP TP 실험군은 CS 세럼을 단독 적용할 수 없었기 때문에 적용 방법의 유사성에 기인해 CS 세럼 단독 적용실험에서의 TP 실험군 침투 깊이 및 단면적과 Two-dyed 세럼 적용실험에서의 MLP TP 실험군 침투 깊이 및 단면적을 비교했다.



**Figure 26.** Comparison of Serum Penetration Depth and Cross-Sectional Area Between Only-treated datats and Two-dyed treated datats. ( $***p < .001$ ).

(A) Comparison of penetration depth between KS Serum penetration test only and Two-dyed Serum application test. (B) Comparison of penetration cross-sectional areas between KS Serum single application experiment and Two-dyed Serum application experiment. (C) Comparison of penetration depth between CS serum application test alone and two-dyed serum application test. (D) Comparison of penetration cross-sectional areas between the CS serum application test alone and the two-dyed serum application test.

<Figure 26. (D)>에서 나타나듯이 침투 단면적의 경우 두 실험군에서 모두 단독 사용 실험에 비해 증가한 단면적 수치를 보였다. 한편, <Figure 26. (C)>의 침투 깊이 비교에서는 이와는 다른 침투 깊이 양상을 보였다. DMCS 실험군의 경우 CS 세럼 단독 사용 시 침투 깊이  $607.7 \mu\text{m}$ (100%, n=5, mean $\pm$ 3%)에서 Two-dyed 세럼 적용실험에서는  $590.13 \mu\text{m}$ (97%, n=5, mean $\pm$ 12%)로 거의 유사한 침투 깊이를 보였고, MLP TP와 TP 실험군을 비교했을 때는 CS 세럼 단독 적용 시 TP 실험군 깊이  $345.68 \mu\text{m}$  (100%, n=5, mean $\pm$ 10%)와 비교해 Two-dyed 세럼 적용실험에서 확인한 MLP TP 실험군의 CS 세럼 침투 깊이는  $434.39 \mu\text{m}$  (126%, n=5, mean $\pm$ 9%)로 소폭 증가했으나, 유의미한 차이를 나타내진 않았다.

<Figure 26>의 이와 같은 결과 비교는, KS 세럼이 친수성 폴리머(Polymer)로 제작된 두 시술의 마이크로 경피 흡수 채널과 CS 세럼의 결합으로 인해 물성에 의한 척력을 받았음을 시사하며, 특히, KS 세럼과 CS 세럼의 적용 시간 차이가 거의 없어지는 MLP TP 실험군에서는 수용성 CS 세럼에 의해 친수성 마이크로니들 유사 입자의 용해가 가속되어 완전한 채널 형성 또한 어려웠을 것으로 보인다. 한편, 형성된 채널 또한 수용성 CS 세럼이 먼저 결합하였기 때문에 KS 세럼의 침투는 더욱 어려웠을 것이다.

따라서, 이러한 물성에 의해 KS 세럼의 침투 깊이 감소에 영향이 DMCS에 비해 극명하게 나타났음을 보여준다. 마찬가지로, 침투 단면적의 양상도 이와 같은 이유로 해석된다. 두 실험군 모두에서 KS 세럼의 침투 단면적은 CS 세럼에 비해 상당히 큰 폭으로 감소했다. 이는 앞서 언급한 바와 같이 CS 세럼이 KS 세럼에 비해 상대적으로 친수성 폴리머로 제작된 MN 및 MLP와 더 잘 결합하기 때문에 KS 세럼에 비해 CS 세럼의 침투가 깊이, 면적 모두 유리했을 것이다. 반면 KS 세럼은 이러한 현상으로 인해서 물성 차이에 의

해 적력을 받았음을 알 수 있었다.

결과적으로, 본 연구에서 다룬 KS 세럼과 CS 세럼의 각 기능과 목표에 따라서 KS 세럼의 목표 적용 깊이인 피하 약 300~500  $\mu\text{m}$ 와 CS 세럼의 목표 적용 깊이인 피하 약 500~1000  $\mu\text{m}$ 를 모두 달성(KS 세럼 383.61  $\mu\text{m}$ , CS 세럼 590.13  $\mu\text{m}$ )하며, 침투 단면적 또한 상대적으로 큰 값(KS 세럼 1.01  $\text{mm}^2$ , CS 세럼 1.15  $\text{mm}^2$ )을 보여준 DMCS 실험군이 효과적인 DF 시스템으로 나타났다.

### 3. DMCS의 DF 인체 적용 효능 확인을 위한 임상시험

화장품은 일정 기간 사용하는 의약품과 달리 피부에 직접적으로 장기간 사용되며 알레르기 유발 물질이나 발암물질 등 피부 건강을 위협하고 부작용을 유발할 수 있으므로 안전성 확보를 우선으로 하여야 한다<sup>82)</sup>. 따라서 앞서 실험으로 나타난 KS 세럼과 KS-DMCS 등이 실제 인체에 적용되었을 때 피부에 부작용을 일으키지는 않는지, 실제 사용된 비타민 K(Vitamin K), 수크랄페이트(Sucralfate)가 선행연구들을 통해 증명된 효능과 효과를 발현하는지에 대한 검증을 위해 인체의 피부를 대상으로 인체적용시험을 진행하였다. 본 연구에서는 실험에 사용된 세럼의 안전성 평가를 위해 제품을 직접 피부에 도포하여 자극의 유무를 관찰하는 피부 일차자극시험과 제품의 효능을 검증하기 위해 전박 부위의 피부색 붉은기(Redness Average)와 경피수분손실(Transepidermal Water Loss, TEWL)을 비교 분석하여 화학적 자극에 대해 제품이 화학적 자극으로부터 피부진정과 장벽유지에 대한 효과가 있는지를 평가하였고, 한쪽 뺨 부위의 부피( $\text{mm}^3$ )를 분석하여 붓기 완화를 평가하였으며 모든 인체적용시험은 공인시험기관<sup>83)</sup>에 의뢰하여 진행하였다.

82) 허윤성, 김경은 (2022). 여고생의 화장품 안전성 및 유해성분 인식에 따른 기능성화장품 사용실태에 관한 연구. *한국미용학회지*, 28(4). p. 751.

### 1) 피부접촉 일차자극 안전성 시험

본 시험은 KS 세럼을 1회 사용하였을때 피부접촉 일차자극에 대한 안전성 테스트를 검증하기 위한 목적으로 진행하였으며 인체적용시험 진행일정은 다음의 <Table 8>과 같다.

**Table 8.** Test Progress Schedule.

시험기관	트루 피부임상시험센터
시험의뢰일	2023년 8월 2일
시험제품제공일	2023년 8월 7일
시험대상자 모집과 준비 기간	2023년 8월 8일
시험기간	2023년 8월 16일

본 인체적용시험은 ‘의학연구는 모든 연구대상자에 대한 존중을 함양하고 보장하며 그들의 건강과 권리를 보호하는 윤리기준을 따라야 한다<sup>84)</sup>’는 헬싱키선언(Declaration of Helsinki)의 정신과 임상시험의 설계, 수행, 기록, 보고를 위한 윤리적이고 과학적인 국제 표준으로 활용되고 있는 GCP 가이드라인(Good Clinical Practice Guideline)<sup>85)</sup>의 내용에 따라 시험대상자의 권리, 안전, 복지를 우선적으로 보호할 수 있도록 수행하였다. 또한 시험을 위한 시험대상자 수의 산정 기준은 식품의약품안전처의 「기능성 화장품 심사에 관한 규정」에서 피부접촉 일차자극에 대한 시험의 경우 30명 이상을 대상으로 시험을 하도록 규정하고 있으므로<sup>86)</sup> 시험대상자의 안전을 보장할 수 있도록 <Table 9>와 같은 기준을 활용하여 시험대상자를 선정하였으며 32명을 선정하여 시험을 진행하였다.

83) 트루 피부임상시험센터.

84) 대한의사협회 (2014). 세계의사회 헬싱키 선언: 인간 대상 의학연구 윤리 원칙. *대한의사협회지*, 57(11), p. 899.

85) 국제의약품규제조화위원회 임상시험 관리기준(ICH GCP)

86) 기능성 화장품 심사에 관한 규정 [별표 1] 독성시험법 7항 (1), (가) 대상 : 30명 이상

**Table 9.** Test Subject Selection and Exclusion Criteria<sup>87)</sup>.

<b>선정기준</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 만 20세 이상의 건강한 한국인 성인 남녀</li> <li>- 시험의 목적, 내용 등에 관하여 충분히 설명을 듣고 자발적으로 시험참가동의서에 서명한 자</li> <li>- 피부질환을 포함하는 급, 만성 신체 질환이 없는 건강한 자</li> <li>- 시험기간 동안 추적 관찰이 가능한 자</li> </ul>
<b>제외기준</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 임신 중이거나 수유 중 또는 임신을 계획하고 있는 자</li> <li>- 정신과적 질환이나 감염성 피부질환이 있는 자</li> <li>- 피부 질환의 치료를 위해 스테로이드가 함유된 피부 외용제를 1개월 이상 사용하고 있는 자</li> <li>- 동일한 시험에 참가한 뒤 6개월이 경과되지 않은 자</li> <li>- 민감성 또는 과민성 피부를 가진 자</li> <li>- 시험부위에 점, 여드름, 홍반, 모세혈관 확장 등의 피부 이상 소견이 있는 자</li> <li>- 최근 3개월 내 시험부위에 동일 또는 유사한 효능의 화장품 및 의약품 등을 사용한 자</li> <li>- 최근 6개월 내 시험부위에 피부과 또는 시술(지방흡입, 레이저시술, 초음파 지방분해, 기타 피부관리 등)을 받은 자</li> <li>- 당사의 임직원인 자</li> <li>- 그 외 시험책임자의 판단으로 시험 수행이 곤란하다고 판단되는 자</li> </ul>

출처: 식품의약품안전처, 화장품 표시·광고 실증을 위한 시험방법 가이드라인

시험결과의 객관성 확보를 위해 모든 데이터의 측정 및 평가는 공기의 이동과 직사광선이 없으며 항온항습조건(22±2℃, 50±5%)이 유지되는 공간에서 실시하였으며 만 20세 이상의 시험대상자 32명을 대상으로 척추를 제외한 등의 평평한 부위 중 착색이나 피부손상이 없는 부위를 선정하여 도포형 시험제품 및 희석된 시험제품의 경우 20 μL를 취하고, 부착된 시험제품의 경우 가로 × 세로 약 1cm로 잘라 부착하여 24시간<sup>88)</sup> 동안 폐쇄 첩포하였

87) 식품의약품안전처 (2018). 화장품 표시·광고 실증을 위한 시험방법 가이드라인. p. 3.

88) 기능성 화장품 심사에 관한 규정 [별표 1] 독성시험법 7항 (1), (라) 관찰 : 원칙적으로 첩포 24시간 후에 patch를 제거하고 제거에 의한 일과성의 홍반의 소실을 기다려 관찰·판정한다.

다. 첩포 제거 30분 후와 24시간 후에 피부 반응을 관찰하고 평가 기준에 따라 피부 자극의 유무와 정도에 대해 육안평가를 진행하였다.

한편 시험의 순서는 <Table 10>에 나타난 것처럼 1일차의 경우 시험대상자 선정 및 기초조사와 시험제품의 첩포 및 주의사항 전달을 진행하였고 2일차에 첩포제거 및 제거 30분 후 피부반응 관찰을 진행하였다. 마지막으로 3일차에는 첩포 제거 24시간 후 피부 반응을 관찰하는 순으로 진행되었다.

**Table 10.** Evaluation Procedure.

순서	1일차	2일차	3일차
시험대상자 선정 및 기초조사	√	-	-
시험제품 첩포 및 주의사항 전달	√	-	-
첩포 제거	-	√	-
첩포 제거 30분 후 피부 반응 관찰	-	√	-
첩포 제거 24시간 후 피부 반응 관찰	-	-	√

피부 일차자극에 대한 평가 기준은 Frosch & Kligman(1979)<sup>89)</sup>, CTFA Guideline에 근거하여 피부 자극 지수를 산출한 후 시험물질 0.5 mL 또는 0.5 g을 의식이 있는 동물의 눈이나 피부에 바르고 일정 시간 방치한 후 행동 효과를 기록하는 방법인 Draize Test를 응용하여 <Table 11>과 같이 판정기준을 설정하고 분류한 피부 자극도를 기준으로 시험제품의 피부 자극도를 평가하였으며 피부자극도를 평가하기 위한 피부자극지수는 <Figure 27>의 방법으로 산출하였고 측정된 피부자극지수를 기준으로 <Table 12>와 같이 피부 자극도를 판정하였다.

89) Frosch P. J., Kligman A. M. (1979). The soap chamber; a new method for assessing the irritancy. *J. Invest. Dermatol.* 40, pp. 11-14.

**Table 11.** Skin Irritation Index Criteria.

기호	점수	판정 기준
-	0	반응 없음
+	1	약하지만 뚜렷하게 보이는 홍반 반응
++	2	뚜렷한 홍반이 보이며 구진 혹은 부종을 동반한 홍반 반응
+++	3	부종 및 구진을 동반한 강한 홍반 반응
++++	4	부종과 수포를 동반한 강한 홍반 반응

$$\text{피부자극지수} = \frac{\left[ \left( \frac{\sum_{i=1}^n \text{평가값}}{n(\text{피험자수})} \right)^{30\text{min}} + \left( \frac{\sum_{i=1}^n \text{평가값}}{n(\text{피험자수})} \right)^{24\text{hrs}} \right]}{m(\text{평가횟수})}$$

**Figure 27.** Skin Irritation Index

**Table 12.** Skin Irritation Result Score Sheet.

피부 자극 지수	피부 자극도 판정
0.00 ~ 0.25	비(무)자극성
0.26 ~ 1.00	약한 자극성
1.01 ~ 2.50	중증도 자극성
2.51 ~ 4.00	강한 자극성

피부접촉 일차자극 안전성에 대한 시험결과 모든 시험대상자가 시험을 정상적으로 완료하여 최종 32명의 시험 결과를 분석에 포함하였으며, 시험대상자들의 평균 연령은 50.59세이고, 최고 연령은 63세, 최저 연령은 33세이며 대상자에 대한 통계는 다음의 <Table 13>과 같다.

**Table 13.** Test Subject Information.

모집된 시험대상자		32명
중도 탈락자		0명
최종 완료한 시험대상자		32명
성별	여성	31명
	남성	1명
평균 연령		50.59세

시험대상자를 대상으로 척추를 제외한 등의 평평한 부위 중 착색이나 피부손상이 없는 부위를 선정하여 시험제품을 24시간 동안 폐쇄 첩포 하였다. 첩포 제거 30분 후와 24시간 후에 피부 반응을 관찰하고 평가 기준에 따라 피부 자극의 유무와 정도를 육안평가 한 결과, <Table 14>에서 나타난 것과 같이 모든 시험자에게 피부자극에 대한 특이사항이 발견되지 않았고 이에 따라 시험에 사용된 KS 세럼은 인체 피부 일차자극 측면에서 비자극성 제품으로 판단하였다.

**Table 14.** Skin Irritation Test Results.

제품명	30min	24hrs	피부반응도	판정결과
KS 세럼	0.00	0.00	0.00	비자극

## 2) 화학적 자극에 대한 피부 개선(진정, 장벽) 효능 평가

KS 세럼의 유효성분인 비타민 K(Vitamin K)는 선행연구를 통해 밝혀진 바와 같이 색소성 병변과 자반성 병변에 효과가 있는 것으로 알려져 있고 수크랄페이트(Sucralfate)의 경우 피부손상과 재생에 효과를 보이는 것으로 나타났다. 따라서 본 시험에서는 두 가지 성분을 피부에 적용하였을 때 동일

한 효능을 나타내는지를 인체적용시험을 통해 증명하고자 하였다.

일반적으로 피부 진정과 피부 장벽을 측정하기 위해서는 다양한 지표가 사용되고 있으나 피부색 붉은기(Redness Average)의 개선은 피부의 진정효과를 측정하는 지표로 활용되고 경피수분손실량(Transepidermal Water Loss, TEWL)은 피부 장벽 기능을 평가하기 위해 가장 널리 사용되는 객관적 지표로 활용되고 있다<sup>90)</sup>.

또한 자반성 병변과 색소성 병변의 개선을 측정하기 위해 공인된 시험법은 아직 정의되고 있지 않으나 본 연구에서는 「화장품 표시·광고 실증을 위한 시험방법 가이드라인」에 규정되어 있는 붓기 완화에 대한 시험을 진행하고 관련 효능을 유추하고자 하였다.

KS 세럼 1회 사용 후 화학적 자극에 대한 피부(진정·장벽) 개선, 붓기 완화 효능을 평가하기 위하여 앞서 서술한 피부접촉 일차자극 안전성 시험과 동일한 일정으로 진행하였으며 <Table 15>에 표시되어 있는 시험의뢰 항목과 사용기기를 사용하여 시험을 진행하였다.

**Table 15.** Test Request Items.

구분	의뢰항목	사용기기
1회 사용 후	화학적 자극에 대한 피부(진정, 장벽) 개선	Antera 3D, Vapometer
	붓기 완화	Antera 3D

시험제품의 종류와 시험을 위해 사용하여야 하는 방법은 <Table 16>에 따라 진행하였으며 피부접촉 일차자극 안전성 시험과 동일하게 공인시험기관에 의뢰하여 시험을 진행하였다.

90) Fluhr J. W., Feingold, K. R., Elias, P. M. (2006). Transepidermal water loss reflects permeability barrier status: validation in human and rodent *in vivo* and *ex vivo* models. *Exp Dermatol*, 15(7), pp. 483-492.

Table 16. Test Product Information.

유형	화장품 1종
명칭	KS 세럼
성상	반투명 점성 액상
사용위치	안면 및 지정된 전박 부위
사용량	- 안면 부위: 개인적인 습관에 따른 적당량 - 전박 부위: 2 mg/cm <sup>2</sup>
사용기간 및 주기	시험 당일 1회 사용함
사용방법	의뢰자가 지정한 방법에 따라 사용함 - 세럼 : 세럼단계에서 적당량 도포하여 흡수시켜줍니다.

앞서 설명한 피부세포 일차자극 안정성 시험의 경우 「기능성 화장품 심사에 관한 규정」을 준수하여 만 20세 이상의 남녀 30명 이상으로 진행하여야 한다고 규정하고 있으나 화학적 자극에 의한 피부개선 항목은 식품의약품안전처(2018)의 「화장품 표시·광고 실증을 위한 시험방법 가이드라인」에서 그 시험법을 규정하고 있다. 본 규정에 따르면 화장품의 효능과 관련한 시험의 경우 먼저 서술한 피부세포 일차자극 안정성 시험과는 다르게 20명 이상<sup>91)</sup>으로 진행하도록 규정되어 있는 관계로 22명을 대상으로 시험을 진행하였으며, 시험대상자의 양쪽 전박 중 한쪽 전박은 시험제품을 사용하는 시험군, 나머지 한쪽 전박은 무도포 대조군으로 지정하였다.

화학적 자극 전과 후, 시험제품 1회 사용 후 양쪽 전박 부위의 경피수분손실량(g/m<sup>2</sup>h), 피부색 붉은기(Redness Average)를 비교 분석하여 화학적 자극에 대한 피부(진정·장벽) 개선을 평가하였고, 시험제품 사용 전과 1회 사용 후 한쪽 뺨 부위의 부피(mm<sup>3</sup>)를 분석하여 붓기 완화를 평가하였다.

시험의 객관성 확보를 위해 평가하는 장소는 공기의 이동이 없고 직사광

91) 식품의약품안전처 (2018). *op. cit.*, p. 3.

선이 없으며 항온·항습 조건(20~24° C, 40~60% RH)이어야 한다는 규정<sup>92)</sup>에 의거 피험자는 시험 장소에서 최소 30분간 피부 안정을 취하며 측정할 부위를 노출해 둔 후 모든 측정 및 평가는 공기의 이동과 직사광선이 없으며 항온·항습 조건(22±2°C, 50±5%)이 유지되는 공간에서 시험대상자가 피부 안정을 취한 상태에서 실시하였으며 항목별 시험의 방법은 다음과 같이 진행하였다.

본 시험에서는 시험대상자의 양쪽 전박 중 한쪽 전박은 시험제품을 사용하는 시험군, 나머지 한쪽 전박은 무도포 대조군으로 지정하였으며 「화장품 표시·광고 실증을 위한 시험방법 가이드라인」의 규정에 따라 시험 종료 후 시험제품 사용 후 의뢰자가 제공한 설문 항목에 대하여 시험대상자가 주관적으로 평가하는 절차를 진행하였다.

시험에 사용된 기기는 화학적 자극 전과 후, 시험제품 1회 사용 후 양쪽 전박 부위의 경피수분손실량(g/m<sup>2</sup>h)을 측정을 위해 Vapometer를 활용하였으며 Antera 3D를 이용하여 영상을 촬영한 후 피부색 붉은기(Redness Average)를 분석하였다. Antera 3D (Miravex Ltd., Ireland)는 세 가지 색상(RGB)만 사용하는 기존의 영상 기술과 달리 카메라 내부에 다중 분광 LED를 사용하여 7가지 다른 광 파장 반사를 통해 얻은 영상들을 바탕으로 피부를 분석하는 장비이다. 광학적 방법과 복잡한 수학적 알고리즘을 사용하여 3차원 이미지를 얻을 수 있고 이를 통해 피부의 색, 거칠기, 미세라인, 주름, 멜라닌 농도, 헤모글로빈 농도 등을 분석할 수 있다. 또한 Vapometer(Delfin Technologies Ltd., Finland)는 표피를 통한 수분의 손실 지표인 경피수분손실량(TEWL, Transepidermal Water Loss)을 평가하는 기기로 정상적인 피부에서 신진대사의 일부로 일정량의 수분 증발이 발생하지만 피부의 장벽 기능이 손상되면 수분 손실이 증가하게 되며 측정값은 높아진다<sup>93)</sup>.

92) *Ibid.* p. 4.

93) 트루 피부임상시험센터 (2023). 인체적용시험 결과보고서(TR-R23-0059-1). p. 15.

시험자를 대상으로 시험기간 동안 피부 이상반응 발생 여부와 시험에 영향을 미칠 수 있는 병용 약물 사용에 대하여 확인하였다. 이상반응이 발생한 경우 시험자는 시험책임자에게 즉시 알리고, 시험책임자는 확인 후 적절한 조치 후 시험 참여 지속 여부를 결정하였다.

「화장품 표시·광고 실증을 위한 시험방법 가이드라인」에서는 통계적 분석은 SPSS, SAS 등 통계처리 프로그램을 이용하여 기술적 통계분석을 실시하며 통계적 유의수준은  $p < .05$ 로 정하는 것을 원칙으로 하고 있다. 군당 대상 인원수가 30명 이내인 경우에는 비모수적인 통계법을 사용하는 것이 일반적이나, 군당 대상 인원수가 30명 이내인 경우에도 정규성 검정을 통해 정규성 가정을 만족하는 것을 입증한 경우에는 모수적인 통계법을 사용하여 분석할 수 있다. 비모수적인 통계법으로는 독립 표본인 경우 Mann-Whitney 검정을 사용할 수 있으며 짝지은 표본인 경우 Wilcoxon 부호 순위검정을 사용할 수 있다고 규정하고 있다<sup>94)</sup>.

이에 따라 시험제품 사용 전과 후의 통계적 유의성을 검증하기 위해 Embedded on SPSS Statistics 26을 이용하여 통계 분석하였으며, 95% 신뢰구간에서 유의확률  $p < .05$ 일 때 유의성을 확인하였다. 기기평가를 통해 산출된 결과값은 연속형 변수로 평균과 표준편차를 구하여 표기하였으며, 설문평가 결과값은 범주형 변수로 빈도와 백분율로 표기하였다.

데이터의 정규성은 Shapiro-wilk test로 검증하였으며, 측정 시점이 2회인 자료에서는 정규성을 만족할 경우 모수적 방법인 Paired t-test, 정규성을 만족하지 않을 경우 비모수적 방법인 Wilcoxon signed rank test로 검정하였다.

군간 비교에서는 두 군간의 동질성을 확인하였으며, 정규성을 만족할 경우 모수적 방법인 Independent (two sample) t-test, 정규성을 만족하지 않을 경우 비모수적 방법인 Mann-Whitney U로 검정하였다.

---

94) 식품의약품안전처 (2018). *op. cit.*, p. 5.

본 시험에서는 선정 및 제외 기준에 적합한 시험대상자 22명을 모집하였으며, 중도탈락 없이 모든 시험대상자가 시험을 정상 종료하여 최종 22명에 대한 측정결과를 결과 분석에 포함하였다. 시험대상자 평균 연령은 49.3세였으며, 최고 연령은 63세, 최저 연령은 25세였다. 피부 특성은 설문에 의해 조사되었으며, 분석 결과를 요약한 표는 다음의 <Table 17>과 같다.

설문결과 전체 시험대상자 중 50대가 50%로 가장 많이 분포되었고, 40대가 31.8%로 그 다음으로 많았다. 한편 얼굴 피부타입에 대한 설문결과에 따르면 본인을 ‘건성피부’라고 진단한 시험대상자가 63.6%고 가장 많은 비중을 차지하고 있으나 이는 어디까지나 주관적인 평가이므로 객관성 확보를 위해서는 보다 정밀한 진단이 필요할 것으로 판단된다. 이는 수분량에 대해 측정한 5번 설문에서 ‘보통’이 68.2%, ‘건조함’이 31.8%로 답한 것으로 나타나고 있고 피지량에 대해 묻고 있는 6번 설문의 결과에서도 ‘보통’이 86.4%, ‘번들거림’으로 응답한 대상자가 9.1%로 나타난 것으로 보아 건성, 중성, 지성 등에 대한 개념 자체를 잘못 이해하고 있을 가능성이 존재하기 때문이다.

한편 피부두께를 묻는 설문에서는 ‘보통’으로 응답한 대상자가 72.7%로 가장 많았고 얇음이 27.3%로 그 다음으로 나타났다. 메이크업 횟수의 경우 ‘주 1~3회’가 50%, ‘주 4~6회’가 27.3%로 나타남으로써 대부분의 지원자가 평소 메이크업을 적극적으로 활용하는 것으로 나타났다. 피부의 건강 상태에 어느 정도 영향을 미칠것이라고 판단되는 수면시간의 경우 ‘일 5~8시간’의 응답률이 90.9%로 확인되었다.

마지막으로 화장품을 사용했을 때 자극을 받은 경험이 있는지에 대한 설문의 경우에 모든 응답자들이 자극에 대한 경험이 없다고 응답하였다.

**Table 17.** Test Subject Characteristics Survey Results.

항목	분류	응답자 수	빈도(수)	비율(%)
성별	여성	22	22	100.0%
나이	20대	22	1	4.5%
	30대		1	4.5%
	40대		7	31.8%
	50대		11	50.0%
	60대		2	9.1%
1. 얼굴 피부타입	건성	22	14	63.6%
	중성		3	13.6%
	지성		0	0.0%
	복합성		5	22.7%
2. 바디 피부타입	심한 건성	22	1	4.5%
	건성		14	63.6%
	중성		7	31.8%
3. 피부색	밝음	22	2	9.1%
	보통		16	72.7%
	어두움		4	18.2%
4. 피부결	부드러움	22	0	0.0%
	보통		20	90.9%
	거침		2	9.1%
5. 수분량	촉촉함	22	0	0.0%
	보통		15	68.2%
	건조함		7	31.8%
6. 피지량	번들거림	22	2	9.1%
	보통		19	86.4%
	부족함		1	4.5%
7. 피부 두께	얇음	22	6	27.3%
	보통		16	72.7%
	두꺼움		0	0.0%
8. 메이크업 횟수	안함	22	3	13.6%
	주 1~3회		11	50.0%
	주 4~6회		6	27.3%
	매일		2	9.1%
9. 야외활동	일 1시간 미만	22	3	13.6%
	일 1~3시간		14	63.6%
	일 3시간 이상		5	22.7%
10. 수면시간	일 5시간 미만	22	1	4.5%
	일 5~8시간		20	90.9%
	일 8시간 이상		1	4.5%
11. 화장품 자극 경험	예	22	0	0.0%
	아니오		22	100.0%

### ① 경피수분손실량 측정

피부의 표피 수분함량은 기저층에서 과립층 하부까지는 65%에서 70% 정도로 비교적 일정하지만, 과립층과 각질층의 경계부위에서는 40%로 감소하며, 각질층 상부로 갈수록 15%까지 수분함량이 감소하는 것을 확인할 수 있는데 이를 경피수분손실(Transepidermal Water Loss, TEWL)현상이라고 한다<sup>95)</sup>. TEWL은 피부를 통해서 대기 중으로 증발 및 확산되는 수분의 양을 측정함으로써 발생하는 피부의 수분 손실을 Fick's first law인 확산 법칙에 의하여 피부로부터 빠져나가는 수분 함량을 산정한 것으로 피부의 장벽 기능을 평가하기 위해 가장 널리 사용되는 객관적인 지표이다<sup>96)</sup>. 따라서 시험에 사용된 세럼이 화학적 자극으로부터 피부장벽의 유지와 형성에 어느 정도로 도움이 되는지를 확인하기 위하여 TEWL을 측정함으로써 피부장벽의 유지 정도를 측정하고자 하였으며 측정 결과는 <Figure 28>과 같이 요약할 수 있다.

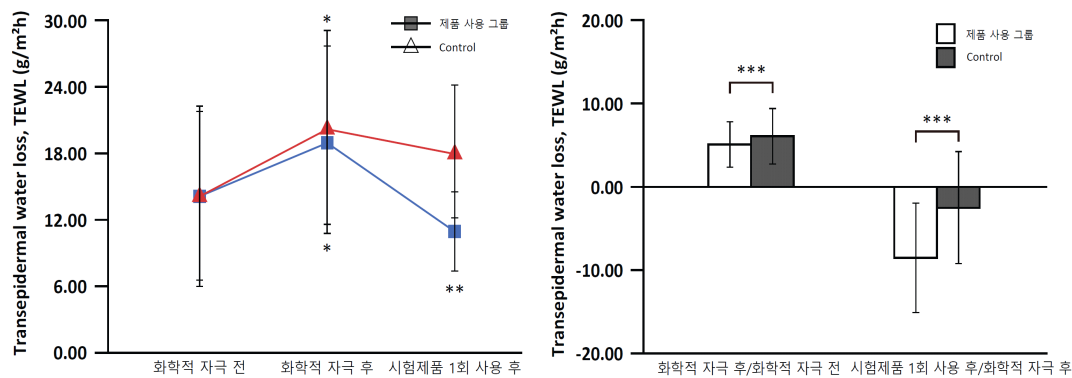


Figure 28. Comparative Graph of TEWL Changes Before and After Chemical Stimulation. (\* $p < .05$ , \*\* $p < .01$ , \*\*\* $p < .001$ )

95) 이승헌, 정태석 (1999). 피부장벽의 이해. *한국피부장벽학회지*, 1(1), p. 12.

96) Fluhr J. W., Feingold, K. R., Elias, P. M. (2006). *op. cit.*

<Table 18>을 보면 화학적 자극 후와 비교하여 시험제품을 1회 사용한 시험군은 TEWL(g/m2h)이 화학적 자극 직후 19.21±8.44에서 시험제품 사용 후 10.94±3.55로 감소하는 것으로 나타나 통계적으로 유의미한 변화를 보여주었지만 대조군의 경우 화학적 자극 전 14.10±8.11, 화학적 자극 후 20.32±8.72, 제품을 사용하지 않은 경우 18.17±5.95의 수치를 나타냄으로써 통계적으로 유의미한 차이가 없는 것을 확인하였다. 또한, TEWL이 19.21±8.44에서 10.94±3.55로 감소한 시험군이 20.32±8.72에서 18.17±5.95로 감소한 대조군보다 TEWL의 감소량이 유의미하게 높은 것을 확인할 수 있었는데 이를 통해 제품이 피부장벽의 유지에 긍정적인 역할을 하는 것으로 판단하였으나 그 결과가 비타민 K(Vitamin K)와 수크랄페이트(Sucralfate)의 효과인지 화장품 성분 특성에 의한 것인지 단정할 수 없어 해당 부분에 대한 추가 실험이 필요하다.

**Table 18.** Vapometer TEWL Measurement Results.

N=22(No. 01~22), (Mean±Standard deviation)			
시점	위치, 평가인자	전박, 시험군	전박, 대조군
		경피수분손실량 (g/m2h)	경피수분손실량 (g/m2h)
	화학적 자극 전	14.12±7.59	14.10±8.11
	화학적 자극 후	19.21±8.44	20.32±8.72
	시험제품 1회 사용 후	10.94±3.55	18.17±5.95
군내비교	화학적 자극 전 대비 화학적 자극 후	<0.001	<0.001
유의확률 <sup>1)</sup>	화학적 자극 후 대비 시험제품 1회 사용 후	<0.001	0.256
	화학적 자극 후 대비 시험제품 1회 사용 후	75.69%	해당없음
개선율	화학적 자극 후 100% 기준 대비 시험제품 1회 사용 후	175.69%	해당없음
군간비교	시험군-대조군	0.018	<0.001
유의확률 <sup>2)</sup>	시험제품 1회 사용 후	<0.001	<0.001
	대조군 대비 시험군	541.08%	<0.001
개선율	대조군 100%기준 대비 시험군	641.08%	<0.001

<sup>1)</sup> Significant probability, Wilcoxon signed rank test ( $p < .05$ , comparison to initial value).

<sup>2)</sup> Significant probability, Wilcoxon signed rank test ( $p < .05$ , comparison between groups).

## ② 피부색 붉은기 개선 시험결과

피부 붉은기(Redness Average) 개선 시험은 피부 상태를 진정시키기 위한 화장품이나 피부 치료 제품의 효능을 평가하는데 사용되며 이러한 시험은 다양한 지표와 평가 척도를 사용하여 피부 붉은기의 정도를 측정하고 제품의 효과를 확인하는 목적으로 수행된다.

일반적으로 안면의 붉은기는 과민성 안면 피부상태 변화를 기준으로 사용되어 왔으며, 민감성 피부는 특성상 붉은기를 많이 띠고 그 원인은 과도하게 각질이 탈락으로 인한 각질층의 수분이 피부표면에 노출되는 것이 원인이 되며, 동시에 피지량도 감소되면서 피부 장벽의 수분 손실로 인한 피부 자극 반응으로 피부 붉은기나 가려움증 및 건조증이 발생한다고 보고되어 있으므로<sup>97)</sup> 피부 붉은기의 경우도 피부장벽의 정도를 측정하는 중요한 기준이 된다.

본 연구에서 사용한 제품이 피부진정에 대한 효과가 있는지를 측정하기 위하여 시험대상자의 피부에 인위적으로 화학적 자극을 준 후 제품을 사용한 부위와 사용하지 않은 부위의 붉은기 개선에 대한 차이를 특정하고자 하였다. 모든 시험의 경우 인체적용시험을 위한 기준을 준수하여 진행되었으며 <Figure 29>와 같이 Antera 3D를 이용하여 영상을 촬영한 후 피부색 붉은기(Redness Average)를 분석하는 방법으로 진행되었다. <Figure 29>에 나타난 촬영 결과의 경우 11번 시험대상자의 촬영 결과물이며 전체 22명에 대한 모든 촬영 결과는 부록의 <별첨 1>에 첨부하였다.

---

97) 김미정 (2015). 갯기름나물 섭취 및 피부도포가 체성분 및 피부상태 변화에 미치는 영향. 건국대학교 박사학위논문, p. 33.

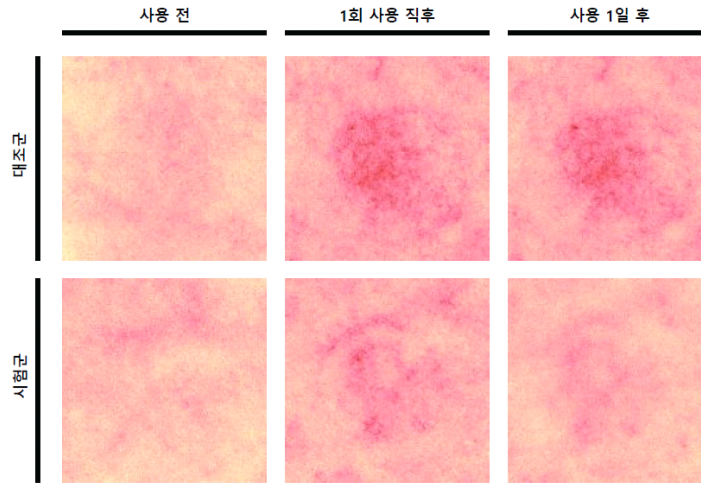


Figure 29. Skin(calming, barrier) Image Against Chemical Irritation Using Antera 3D.

시험결과 <Table 19>에서 나타난 것처럼 화학적 자극 후와 비교하여 시험군은 시험제품 1회 사용 후( $20.40 \pm 2.83$ ) 피부색 붉은기가 화학적 자극전 ( $22.09 \pm 3.16$ )과 비교하여 유의하게 감소하였으나, 대조군은 유의미한 차이가 없었다. 또한, <Figure 30>과 같이 시험군이 대조군보다 피부색 붉은기 (Redness average) 감소량이 유의미하게 높은 것으로 확인되었다.

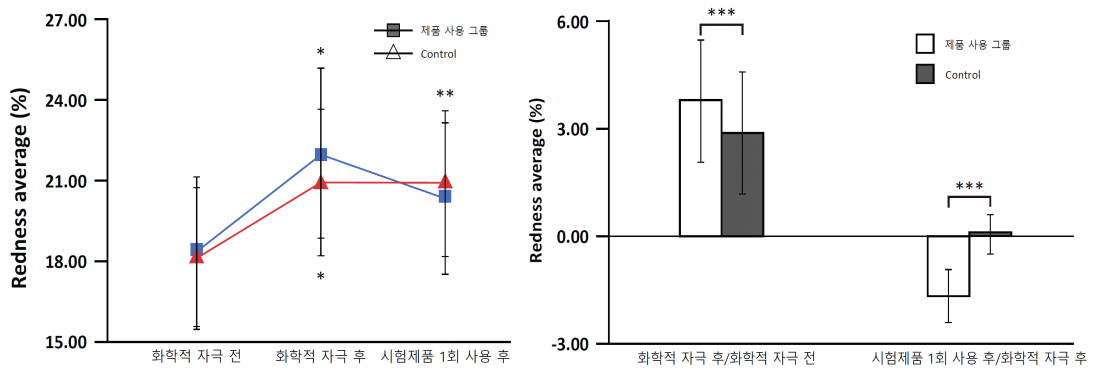


Figure 30. Comparative Graph of Redness Reduction Changes Before and After Chemical Stimulation. (\* $p < .05$ , \*\* $p < .01$ , \*\*\* $p < .001$ )

**Table 19.** Antera 3D Skin Redness Analysis Results.

N=22 (No. 01~22), (Mean±Standard deviation)			
시점	위치, 평가인자	전박, 시험군	전박, 대조군
		피부색 붉은기 (Redness Average)	피부색 붉은기 (Redness Average)
	화학적 자극 전	18.38±2.88	18.17±2.65
	화학적 자극 후	22.09±3.16	20.99±2.72
	시험제품 1회 사용 후	20.40±2.83	20.96±2.371
군내비교	화학적 자극 전 대비 화학적 자극 후	< 0.001	< 0.001
유의확률 <sup>1)</sup>	화학적 자극 후 시험제품 1회 사용 후	< 0.001	0.829
개선율	화학적 자극 후 시험제품 1회 사용 후	8.24%	해당없음
	화학적 자극 후 100% 대비	108.24%	해당없음
군간비교	시험군-대조군		0.009
유의확률 <sup>2)</sup>	시험제품 1회 사용후		< 0.001
개선율	대조군 대비 시험군		91.76%
	대조군 100% 기준 대비 시험군		191.76%

<sup>1)</sup> Significant probability, Wilcoxon signed rank test ( $p < .05$ , comparison to initial value).

<sup>2)</sup> Significant probability, Wilcoxon signed rank test ( $p < .05$ , comparison between groups).

### ③ 붓기 완화 효능 평가 결과

연구에 사용된 제품이 붓기 완화에 대한 효능효과를 측정하기 위하여 시험제품 사용 전과 후에 대한 뺨 부위의 부피(mm<sup>3</sup>) 변화를 측정하였으며 시험결과 시험제품 사용 전과 비교하여 1회 사용 후에 뺨 부위의 부피(mm<sup>3</sup>)가 유의미하게 감소하는 것으로 나타났다.

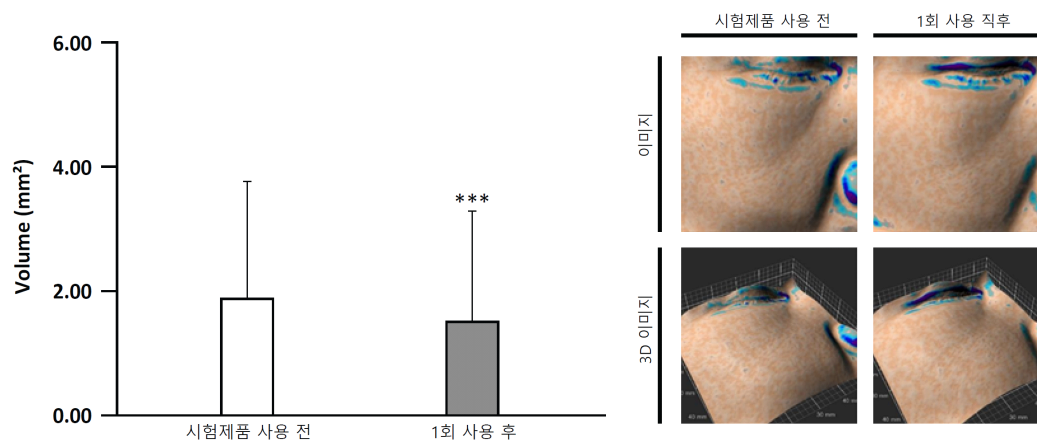
<Table 20>과 <Figure 31>에서 보여지는 것과 같이 시험제품 사용 전 1.89±1.89 mm<sup>3</sup>에서 제품 1회 사용 후 1.55±1.73 mm<sup>3</sup>로 시험제품 사용 전 대비 22.12% 개선되는 것으로 확인됨에 따라 붓기 완화에 효과가 있는 것으로 판단하였다. 하지만 본 시험의 경우 시험제품 사용 후 24시간이 지난 시점에서 측정된 결과이므로 시험방법은 시험대상자가 시험 시작일에 방문하여 지정된 붓기 증상 부위에 시험물질을 4주간 도포하고 붓기 완화 효능 평가를

실시한다. 단, 제품 특성을 반영하여 도포기간 및 측정횟수를 조정할 수 있다<sup>98)</sup>는 식품의약품안전처의 규정에 따라 향후 장기간의 관찰을 통해 시험에 사용된 제품이 붓기 완화에 효과가 있는지를 보다 정밀하게 평가할 필요가 있다고 판단된다. <Figure 31>에 나타난 촬영결과는 22번 시험대상자의 촬영 결과이며 모든 촬영결과는 부록의 <별첨 2>에 첨부하였다.

**Table 20.** Volume Analysis Results of Antera 3D.

N=22 (No. 01~22), (Mean±Standard deviation)		
시점	위치, 평가인자	뺨 부피(mm <sup>3</sup> )
	시험제품 사용 전	1.89±1.89
	시험제품 1회 사용 후	1.55±1.73
유의확률 <sup>1)</sup>	시험제품 사용 전 대비 1회 사용 후	< 0.001
개선을	화학적 자극 후 시험제품 1회 사용 후	22.12%
	화학적 자극 후 100% 대비 시험제품 1회 사용 후	122.12%

<sup>1)</sup> Significant probability, Wilcoxon signed rank test. ( $p < .001$ )



**Figure 31.** Comparison Graph of Swelling Reduction Before and After Chemical Stimulation and Swelling Images of Antera 3D. (\* $p < .05$ , \*\* $p < .01$ , \*\*\* $p < .001$ )

98) 식품의약품안전처 (2018), *op. cit.*, p. 58.

#### ④ 피부 이상반응 평가 결과

본 시험기간 동안 시험대상자에게 시험제품을 사용한 후 접촉 피부염(Allergic Contact Dermatitis)이나 자극성 접촉 피부염(Irritant Contact Dermatitis)에 대한 이상반응은 보고되거나 관찰되지 않았으며 시험담당자에 의한 이상반응 평가와는 별도로 시험대상자를 대상으로 설문평가를 한 결과, 특별한 이상반응은 <Table 21>와 같이 관찰되지 않았다.

**Table 21.** Test Subject Skin Adverse Reaction Evaluation Results.

N=22(No.01~22)	
피부 이상반응	1회 사용 후
1. 홍반(붉어짐)	0
2. 부종(부어오름)	0
3. 인설(각질)	0
4. 가려움	0
5. 자통(통증)	0
6. 작열감	0
7. 뻣뻣함	0
8. 따끔거림	0

0: 없음, 1:약함, 2:중간, 3: 심함

## V. 결론

본 연구에서는 용매의 성질이 서로 다른 지용성과 수용성의 화장품 유효 성분을 동시에 전달하기 위한 방식으로 용해성 마이크로니들 채널링 시스템 DMCS와 마이크로니들 유사입자 MLP를 활용하였다. 지용성 화장품으로써 사용된 KS 세럼은 상처 치유, 피부 장벽 강화 등의 효과가 있어 지질로 이루어진 각질층 등에 작용하고, CS 세럼은 표피층 내 세포 활성화 및 재생에 대한 효능을 보이는 산소 성분을 유도하지만 지질 성분으로 이루어진 피부 각질층을 극복하여야만 표피층으로 침투가 용이하다. 이를 통해 물리적으로 피부 장벽을 극복하면서 CS 세럼을 침투시킨 후 KS 세럼으로 파괴된 피부 장벽을 재생하고 강화하기 위한 방법이 적용가능한지에 대해 시험하고자 하였다. 실험군별 침투깊이와 퍼짐성을 확인하기 위한 실험의 결과는 다음과 같다.

첫째, KS 세럼 단독 적용 실험에서는 음성 대조군인 TP 실험군(100%)의 침투 깊이(354.95  $\mu\text{m}$ )와 면적(1.47  $\text{mm}^2$ ) 대비 DMCS 실험군은 깊이 593.41  $\mu\text{m}$  (약 167%), 면적 1.59  $\text{mm}^2$ (약 108%)의 증가한 수치를 보였고, MLP TP 실험군은 깊이 695.53  $\mu\text{m}$ (약 196%), 면적 1.76  $\text{mm}^2$ (약 120%)의 증가한 수치를 보였다.

둘째, CS 세럼 단독 적용 실험에서는 음성 대조군 TP 실험군(100%)의 침투 깊이(345.68  $\mu\text{m}$ )와 면적(0.75  $\text{mm}^2$ ) 대비 DMCS 실험군이 깊이 607.7  $\mu\text{m}$  (약 176%), 면적 1.11 $\text{mm}^2$ (약 148%)로 역시 증가한 수치를 보였다.

셋째, KS/CS 세럼 동시 적용 실험에서는 양성 대조군인 DMCS와 MLP TP 두 실험군에서 각 세럼의 양상을 확인했다. KS 세럼은 단독으로 적용했을 때보다 CS 세럼과 함께 적용했을 때 DMCS 실험군에서는 침투 깊이는 약 35% 감소했고 또한 면적도 약 36% 감소하였다. *in vitro* 시험에서는 각 세

럼의 단독 사용 시 지용성 세럼에서 MLP TP 실험군이 가장 높은 침투 깊이 및 단면적 수치를 보였고, 수용성 세럼에서는 DMCS가 가장 높은 침투 깊이 및 단면적 수치를 나타내었다. 또한, 지용성과 수용성 세럼을 함께 사용해 DF를 확인 했을때 DMCS, MLP TP 두 실험군에서 KS 세럼과 CS 세럼이 물성 차이를 극복하고 적용되어야 하는 깊이에 도달하는 것이 확인되며 이중 기능성을 증명하였다.

넷째, DMCS의 DF 인체적용 효능 확인을 위한 임상시험 결과에서는 세럼을 피부에 적용하였을때 자극이 없음을 확인하였으며 피부에 인위적인 화학적 자극 후 이중 기능성의 제품을 사용한 시험군은 사용하지 않은 대조군과 비교하여 피부색 붉은기(Redness Average), 경피 수분 손실량(g/m<sup>2</sup>h), 땀 부위의 부피(mm<sup>3</sup>) 등이 대조군에 비해 유의미하게 개선됨을 확인할 수 있었다.

본 연구에서는 물성이 다른 유효성분을 포함하는 세럼을 함께 사용하여 더 효과적인 효능을 피부미용 방식에 적용하고, 기존 각각 서로 다른 물성으로 인해 따로 사용되어 오던 화장품의 효능이 더 높은 제품으로 개선하여 제공하기 위해 본 방식을 제안 하였다. 물성 차이로 인한 TP 제형 화장품의 한계를 극복하기 위해 DMCS와 MLP라는 새로운 방식을 활용하였으며 *in vitro* 및 임상시험을 통해 이를 증명함으로써 화장품을 단순히 피부에 도포하는 기본방식과는 달리 유효성분을 더 효과적으로 흡수시킬 수 있는 연구 방법이다. 이런 효과적인 방법은 최소 침습을 통해 부작용이 거의 발생하지 않고 사람들이 병원 등을 방문할 필요 없이 스스로 사용 가능한 방식이므로 기존의 필링, 레이저 등의 물리적 시술 방식이 가지고 오는 부작용에 대한 두려움으로 피부미용시술을 받지 못했던 많은 사람들에게 좋은 대안이 될 수 있을 것으로 기대된다.

## 참 고 문 헌

### 국 내 문 헌

- 김경남, 전상훈, 심민경, 최경호, 최영진, 한상훈 (2011), 피부과 시술 후 진정 및 홍반 개선 효과를 제공하는 메이크업 제품에 대한 연구. *대한화장품학회지*, 37(4), pp. 297-301.
- 김명신, 허식, 이형민, 김정환, 정연수, 신흥주, 원종현, 장성은, 이미우, 최지호 (2012), 레이저 시술 후 발생한 피부 장벽 손상과 자극 증상에 대한 APDDR-1001 제제 국소 도포의 효과. *대한피부과학회지* 50(12), pp. 1017-1026.
- 김미정 (2015). 갯기름나물 섭취 및 피부도포가 체성분 및 피부상태 변화에 미치는 영향. *건국대학교 박사학위논문*, p. 33.
- 김선영, 윤혜영 (2017). 메디컬 스킨케어 고객인식의 고객만족도에 미치는 영향: 메디컬 스킨케어 경험한 대상으로. *한국인체미용예술학회지*, 18(3), pp. 143-155.
- 김설미, 김은화 (2009). 안면 피부관리와 항산화 비타민 섭취의 피부건강 상태 변화. *대한피부미용학회지*, 7(4), pp. 111-125.
- 김은주, 정현기, 김성준 (2010). 마이크로니들 시술에 의한 발효제품의 피부 재생 및 항상성 강화 기술. *한국생물공학회지*, 25(2), pp. 116-122.
- 김현정, 정민숙 (2019). 인체줄기세포배양액을 함유한 화장품의 제형에 따른 임상적 효용성. *한국미용학회지*, 25(5), pp. 1027-1039.
- 대한의사협회 (2014). 세계의사회 헬싱키 선언: 인간 대상 의학연구 윤리 원칙. *대한의사협회지*, 57(11), p. 899.

- 박경열, 박현선, 조소연, 윤현선 (2014). 비의료인에 의해 시행된 미세침치료 후 발생한 자극접촉피부염. *대한피부과학회지*, 53(4), pp. 344-345.
- 박정환, 최준태, 이한솔 (2015). 마이크로니들 시스템을 이용한 능동적 경피 약물 전달. *BT News*, 22(1), pp. 73-78.
- 박지훈, 서지명, 신정우, 정도현, 김정동, 이광훈 (2014). 생분해성 마이크로니들 패치(Biodegradable Microneedle Patch)를 이용한 눈가 주름의 개선에 관한 연구. *대한피부과학회지*, 52(9), p. 598.
- 서영경, 고재숙, 이원철 (2013). 기능성 화장품의 인체시험 설계 및 통계적용 방법에 대한 고찰. *대한화장품학회지*, 39(2), pp. 105-115.
- 손창규, 장은수, 이삼근, 방기정 (2020). 백미발효 화장품(Whitecrow)의 임상적 미백효과 평가. *패션비즈니스*, 24(2), pp. 60-67.
- 송준호, 황두현, 김의경, 김석, 이후장 (2021). 편백정유와 계피정유를 주성분으로 한 닭진드기 살비제에 대한 피부 자극성 및 감작성 평가. *한국식품위생안전성학회지*, 36(1), pp. 17-23.
- 신진영, 김주덕 (2009). 메디컬 스킨케어의 인식 및 만족도에 관한 연구. *한국화장품미용학회지*, 15(3), pp. 786-802.
- 안성구, 황상민, 최응호, 이원수 (1999). 피부장벽과 각질층의 형태학적 특징. *한국피부장벽학회지*, 1(1), pp. 22-28.
- 양주승, 김범상 (2013). pH 감응성 P (MAA-co-PEGMA) 수화젤이 알부민의 방출과 안정성에 미치는 영향. *폴리머*, 37(3), pp. 262-268.
- 여혜림 (2023). 투명 겔 시트 개발 및 난용성 물질 가용화 기술에 대한 연구. *아주대학교 박사학위논문*, pp. 51-56.
- 원보령, 강명규, 안유진, 박수남 (2009). 에멀전 반전법으로 제조된 퀴세틴을 함유하는 나노에멀전에 대한 에탄올의 영향. *대한화장품학회지*, 35(2), pp. 79-89.

- 이성웅, 성지혜, 최용민, 김영화 (2015). 국내에서 소비되는 상용 식품의 비타민K1 함량 분석. *한국식품영양과학회지*, 44(8), p. 1194.
- 이승현, 정태석 (1999). 피부장벽의 이해. *한국피부장벽학회지*, 1(1), p. 12.
- 이한솔, 박정현 (2014). 경제적이고 효과적인 경피 약물전달을 위한 3차원 구조의 코팅 고분자 마이크로니들. *폴리머*, 38(3), pp. 391-396.
- 이향우 (2008). 현대 피부학. 광문각, p. 18.
- 이혜숙, 황석연 (2010). DCS의 일차피부자극성 및 감작성시험. *한국인체미용예술헌회지*. 11(2), pp. 65-74.
- 이홍선, 이현경, 김성언, 박건, 손숙자 (2007). 미용목적으로 병변 내 주사 후 발생한 비타민 K1 피부염 1예. *대한피부과학회지*, 45(4), p. 405.
- 임규남, 김선영, 김민지, 박수남 (2012). Quercetin과 Rutin을 함유하는 PCL-b-PEG 고분자 미셀의 특성 및 피부 흡수에 관한 in vitro 연구. *폴리머*, 38(4), pp. 420-426.
- 정지연, 한효선 (2014). 화장품의 경피 흡수에 대한 최신 연구 동향. *대한피부미용학회지*, 12(5), p. 599.
- 조완구 (2011). 기능성화장품을 위한 유효성분의 경피 전달 시스템. *대한화장품학회지*, 37(2), pp. 97-119.
- 조완구, 량문정, 배덕환 (2007). *현대화장품학*. 한국학술정보(주).
- 최인호 (2017). 산국 에센셜오일을 활용한 주름개선 화장품의 임상효능에 관한 연구. *호서대학교 박사학위논문*.
- 한상국 · 하현용 · 이승준 (2019). 생분해성 히알루론산과 한약소재 금은화를 융합한 마이크로 니들 어레이의 제조. *폴리머*, 43(4), p. 541.
- 허윤성, 김경은 (2022). 여고생의 화장품 안전성 및 유해성분 인식에 따른 기능성화장품 사용실태에 관한 연구. *한국미용학회지*, 28(4), p. 751.

## 국 외 문 헌

- Abdel Maiche, Olli-Pekka Isokangas, Pentti Gröhn (1994). Skin Protection by Sucralfate Cream During Electron Beam Therapy. *Acta Oncologica*, 33(2), pp. 201-203.
- Adachi, T., Takahashi, H., Ohki, K., Hatta I. (1995). Interdigitated structure of phospholipid-alcohol systems studied by x-ray diffraction. *Biophysical J.*, 68(5), pp. 1850-1855.
- Alam, M. D., Shrestha, L. K., Aramaki, K. (2009). Glycerol effects on the foamation and rheology of cubic phase and related gel emulsion. *J. Colloid Interface Sci.*, 329, pp. 366-371.
- Amarnani, R., Shende, P. (2021). microneedles in diagnostic, treatment and theranostics: An advancement in minimally-invasive delivery system. *Biomed Microdevices*, 24(1), p. 4.
- Anjana Banati, Siti Roy Chowdhury, Saswati Mazumder (2011). Topical use of Sucralfate Cream in second and third degree burns. *Burns* 27(5), pp. 465-469.
- Asua J. M. (2002). Miniemulsion polymerization. *Prog. Polym. Sci.*, 27, pp. 1283-1346.
- Bos, J. D., Meinardi, M. M. (2000). The 500 Dalton rule for the skin penetration of chemical compounds and drugs. *Exp. Dermatol.*, 9(3), pp. 165-169.
- Chubb, C., Draper, P. (1987) Efficacy of perfluorodecalin as an oxygen carrier for mouse and rat testes perfused in vitro. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 184(4), pp. 489-494.

- Department of Dermatology and Cutaneous Surgery (2002). University of Miami School of Medicine, FL33125,USA.: *J Am Acad Dermatol*, 47(2), pp. 241-4.
- Donnelly, R. F., Singh, T. R. R., Garland, M. J., Migalska, K., Majithiya, R., McCrudden, C. M., Kole, P. L., Mahmood, T. M. T., McCarthy, H. O., Woolfson, A. D. (2012). Hydrogel-Forming Microneedle Arrays for Enhanced Transdermal Drug Delivery. *Adv. Funct. Mate*, 22(23), pp. 4879-4890.
- Dubey, V., Mishra, D., Dutta, T., Nahar, M., Saraf, D. K., Jain, N. K. (2007). Dermal and transdermal delivery of an anti-psoriatic agent via ethanolic liposomes. *J. Control. Release*, 123(2), pp. 148-154.
- Dubey, V., Mishra, D., Jain, N. K. (2007). Melatonin loaded ethanolic liposomes : physicochemical characterization and enhanced transdermal delivery. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 67(2), pp. 398-405.
- Elsayed M. A., Abdallah Y., Naggar F., Khalafallah M. (2007). Deformable liposomes and ethosomes: Mechanism of enhanced skin delivery. *Int. J. Pharm.*, 322(1-2), pp. 60-66.
- Elson M. L., (1995). Topical phytonadione (Vitamin K1) in the treatment of actinic and traumatic purpura. *Cosmet Dermatol*, 8, pp. 25-27.
- Elson M. L., Nacht S. (1999). Treatment of periorbital hyperpigmentation with topical vitamin K/vitamin A. *Cosmet Dermatol*, 12, pp. 32-34.
- Fluhr J. W., Feingold, K. R., Elias, P. M. (2006). Transepidermal water loss reflects permeability barrier status: validation in human and rodent in vivo and ex vivo models. *Exp Dermatol* 15(7), pp. 483-492.
- Frosch P. J., Kligman A. M. (1979). The soap chamber; a new method for

- assessing the irritancy. *J. Invest. Dermatol*, 40, pp. 11-14.
- Honeywell-Nguyen P. L., Bouwstra J. A. (2005). Vesicles as a tool for transdermal and dermal delivery. *Drug Discovery Today. Technologies*, 2(1), pp. 67-74.
- Indermun, S., Luttge, R., Choonara, Y. E., Kumar, P., du Toit, L. C., Modi, G., Pilla, V. (2014). Current advances in the fabrication of microneedles for transdermal delivery, *Journal of Controlled Release*, 185, pp. 130-138.
- Ita, K. (2015). Transdermal Delivery of Drugs with microneedles-Potential and Challenges. *Pharmaceutics*, 7(3), pp. 90-105.
- Jeong, W. Y., Kwon, M., Choi, H. E., Kim, K. S. (2021). Recent advances in transdermal drug delivery systems: a review. *Biomater. Res.*, 25(1), p. 24.
- Kang, G., Kim, S., Yang, H., Jang, M., Chiang, L., Baek, J. H., Ryu, J. H., Choi, G. W., Jung, H. (2019). Combinatorial application of dissolving Microneedles patch and cream for improvement of skin wrinkles, dermal density, elasticity, and hydration. *J Cosmet Dermatol*, 18(4), pp. 1083-1091.
- Kang, G., Tu, T. N. T., Kim, S., Yang, H., Jang, M., Jo, Ryu, D. J., Baek, J. Jung, H. (2018). Adenosine-loaded dissolving microneedle patches to improve skin wrinkles, dermal density, elasticity and hydration. *Int. J. Cosmet. Sci.*, 40(2), pp. 199-206.
- Kearney, M. C., McKenna, P. E., Quinn, H. L., Courtenay, A. J., Larrañeta, E., Donnelly, R. F. (2019). Design and Development of Liquid Drug Reservoirs for Microneedle Delivery of Poorly Soluble Drug

Molecules. *Pharmaceutics*, 11(11), p. 605.

Kim, S., Dangol, M., Kang, G., Lahiji, S. F., Yang, H., Jang, M., Ma, Y., Li, C., Lee, S., Kim, C., Choi, Y., Kim, S., Ryu, J. H., Baek, J., Koh, J., Jung, H. (2017). Enhanced Transdermal Delivery by Combined Application of Dissolving microneedle Patch on Serum-Treated Skin. *Mol. Pharm*, 14(6), pp. 2024-2031.

Kovacs, R. K., Bodai, L., Dobozy A., Kemeny, L. (2004). Lack of the effect of topical vitamin K on bruising after mechanical injury. *J Am Acad Dermatol* 50(6), pp. 982-983.

Lee, J. W., Choi, S. O., Felner, E. I., Prausnitz, M. R. (2011). Dissolving Microneedle patch for transdermal delivery of human growth hormone. *Small* 7(4), pp. 531-539.

Mittelman, H., Apfelberg, D. B. (1990). Carbon dioxide laser blepharoplasty-advantages and disadvantages. *Ann. Plast. Surg.*, 24(1), pp. 1-6.

Moser, K., Kriwet, A., Naik, Y. N., Kalia, Guy, R. H. (2021). Passive skin penetration enhancement and its quantification in vitro. European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics: *Eur J Pharm Biopharm*, 52(2), pp. 103-112.

Nader Pazyar, Gholamreza Houshmand, Reza Yaghoobi, Ali Asghar Hemmati, Zahra Zeineli, Behnam Ghorbanzadeh (2019). Wound healing effects of topical Vitamin K: A randomized controlled trial. *Indian J Pharmacol*, 51(2), pp. 88-92.

Reno Rudiman, Ricarhdo Valentino Hanafi, Cecilia Evan, Freda Halim (2023). The efficacy of topical sucralfate in improving pain and wound healing after haemorrhoidectomy procedure: A systematic review,

- meta-analysis, and meta-regression of randomised clinical trials. *Int Wound J*, 20(2). pp. 543-553.
- Shah, N. S., Lazarus, M. C., Bugdodel, R., Hsia, S. L., He, J., Duncan, R., Baumann, L. (2002). The effects of topical vitamin K on bruising after laser treatment. *J Am Acad Dermatol* 47(2). pp. 241-244.
- Shin, C. I., Kim, M., Kim, Y. C. (2019). Delivery of Niacinamide to the Skin Using Microneedle-Like Particles. *Pharmaceutics*, 11(7), p. 326.
- Sim, J. H., Gong, S. D., Kang, G. W., Jang, M. G., Yang, H. S., Park, J. S., Kim, Y. C., Lee, H. K., Jung, H. J., Kim, Y. S., Jeon, C. S., Ahn, H. R., Kim, M. K., Choi, J. B., Lee, H. Jung, H. I. (2022). Enhanced Micro-Channeling System via Dissolving Microneedle to Improve Transdermal Serum Delivery for Various Clinical Skincare Treatments. *Pharmaceutics*, 14(12), 2804, pp. 1-18.
- Szabo, S., Vattay, P., Scarbrough, E., Folkman, J. (1991). Role of vascular factors, including angiogenesis, in the mechanisms of action of sucralfate. *Am J Med.*, 91(2), pp. 158-160.
- Tadros, A. R., Romanyuk, A., Miller, I. C., Santiago, A., Noel, R. K., O'Farrell, L., Kwong, G. A., Prausnitz, M. R. (2020). STAR particles for enhanced topical drug and vaccine delivery. *Nature medicine*, 26(3), pp. 341-347.
- Tandara, A. A., Mustoe, T. A. (2004). Oxygen in wound healing more than a nutrient. *World journal of surgery*, 28(3), pp. 294-300.
- Tim, E., Olivier, M., Sylvie, C., Seveno D., Albert, V. B. (2020). A novel method for producing solid polymer microneedles using laser ablated moulds in an injection moulding process. *Manuf. Lett*, 24, pp. 29-32.

- Waghule, T., Singhvi, G., Dubey, S. K., Pandey, M. M., Gupta, G., Singh, M., Dua, K. (2019). Microneedles: A smart approach and increasing potential for transdermal drug delivery system. *Biomed. Pharmacothe.*, 109, pp. 1249-1258.
- Yang, H. S., Kim, S. Y., Kang, G. W., Lahiji, S. F. Jang, M. G., Kim, Y. M., Kim, J. M., Cho, S. N., Jung, H. I. (2017). Centrifugal Lithography: Self-Shaping of Polymer Microstructures Encapsulating Biopharmaceutics by Centrifuging Polymer Drops. *Adv. Healthc. Mater.*, 8(19), p. 10.

## 기 타 자 료

- 대한화장품협회 (2023). 화장품 성분사전.
- 식품의약품안전처 (2023). 기능성 화장품 심사에 관한 규정.
- 식품의약품안전처 (2018). 화장품 표시·광고 실증을 위한 시험방법 가이드라인.
- 트루 피부임상시험센터 (2023). 인체적용시험 결과보고서(TR-R23-0059-1).

## ABSTRACT

### Research on microneedle-based drug delivery system for simultaneous transdermal delivery of fat-soluble and water-soluble active ingredients

Na-Young Kwak

Department of Beauty Industry

Graduate School of Sungshin University

Active ingredients delivered to the skin using cosmetics can be broadly divided into two types: fat-soluble using lipid ingredients and water-soluble using hydrophilic ingredients. Fat-soluble has advantages such as moisturizing, retaining moisture, and protecting the skin, but it causes discomfort such as heavy texture and skin irritation depending on the user's skin condition. Water-soluble has the advantage of being less irritating to the skin, being stable, and being easy to absorb, but it is difficult to deliver drugs. There are disadvantages such as limitations and low durability.

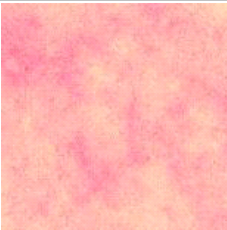
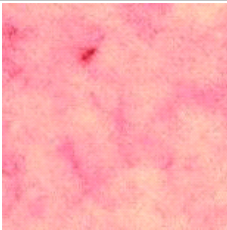
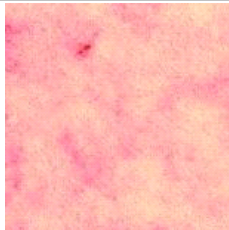
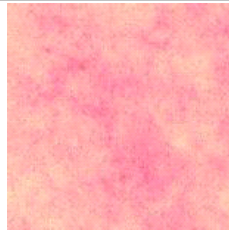
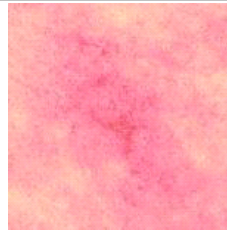
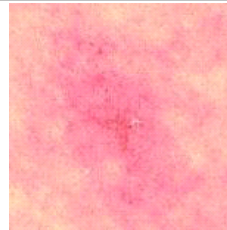
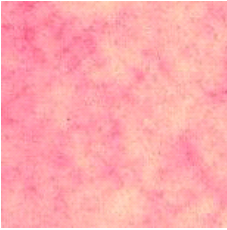
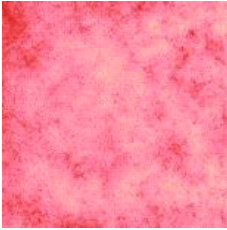
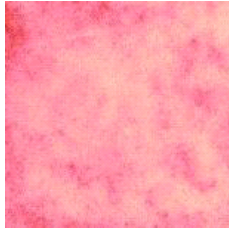
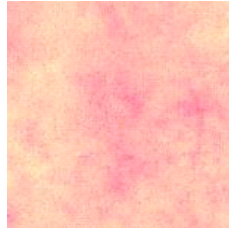
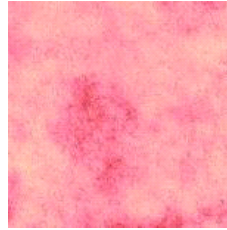
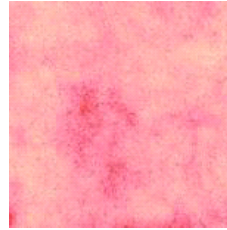


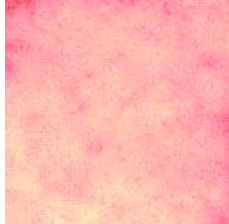
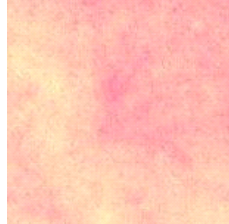
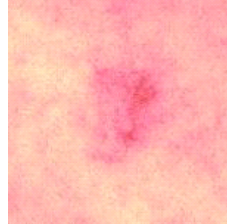
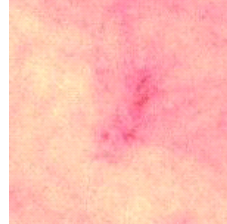
However, when cosmetics composed of two ingredients with different physical properties are applied simultaneously, layer separation and repulsive force due to the difference in density cause degradation of the active ingredient and poor transdermal delivery rate. It is difficult to utilize the strengths you have at the same time.

In this study, the Dissolving Microneedle Channeling System (DMCS) and Microneedle-Like Particles (MLP) were used as a method to simultaneously deliver active ingredients with different properties to the transdermal area. This branch seeks to overcome limitations and explore application value and potential possibilities in cosmetics.

In this study, we propose a dual-function simultaneous application system to combine the advantages of oil-soluble and water-soluble cosmetics by applying KS serum and CS serum with different physical properties and to overcome limitations caused by differences in physical properties in TP formulations. System research on new simultaneous application suggests the possibility of simultaneous application of active ingredients that are used separately due to differences in physical properties, and is significant in that it is the first step toward a new type of active ingredient delivery system.

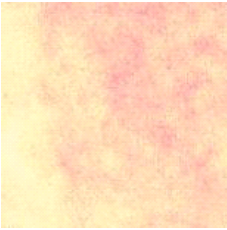
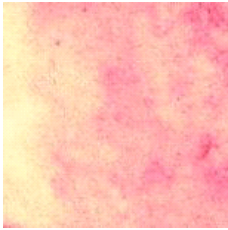
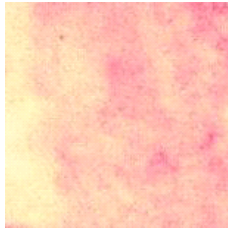
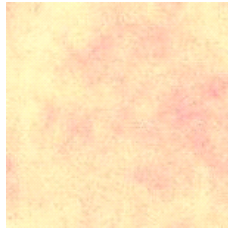
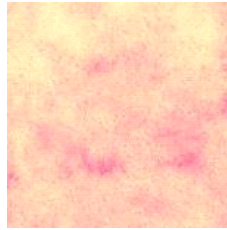
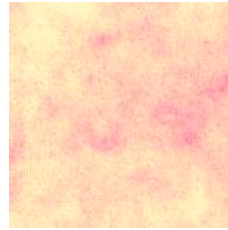
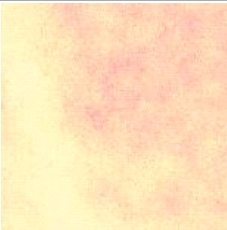
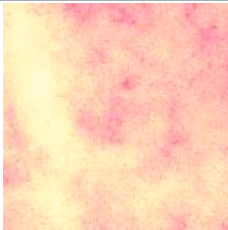
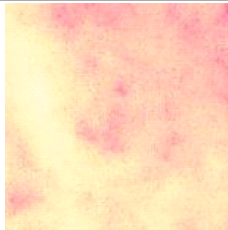
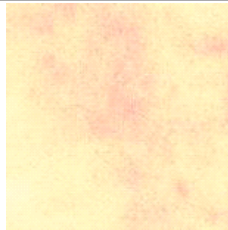
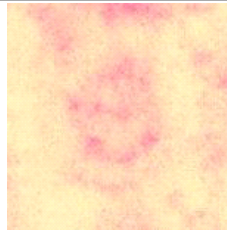
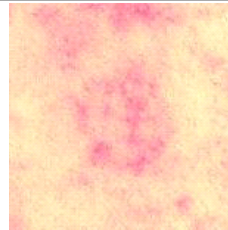
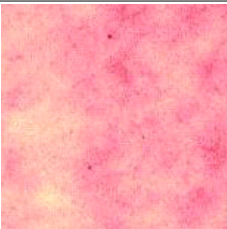
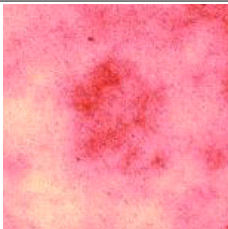
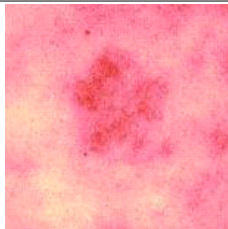
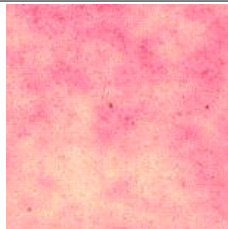
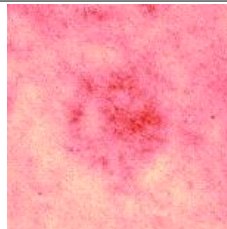
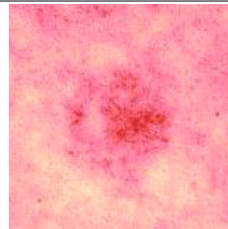
## 부 록

별첨 1. 화학적 자극에 대한 피부(진정, 장벽) 이미지 (n=22)

Antera 3D	화학적 자극에 대한 피부(진정, 장벽) 이미지					
시점	시험군			대조군		
	화학적 자극 전	화학적 자극 후	시험제품 1회 사용 후	화학적 자극 전	화학적 자극 후	시험제품 1회 사용 후
No. 01						
No. 02						
No. 03						

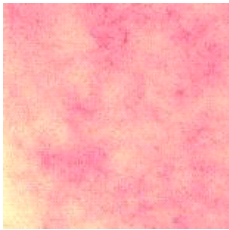
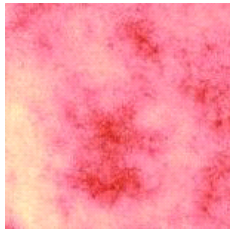
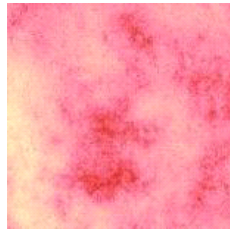
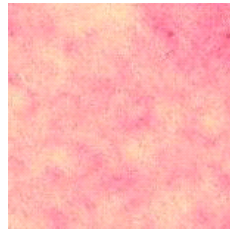
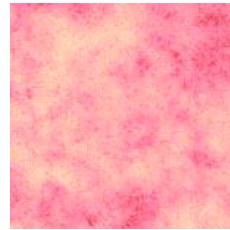
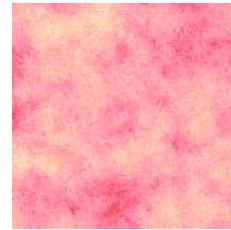
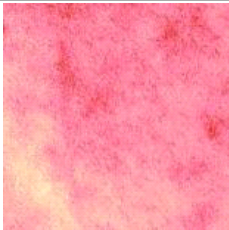




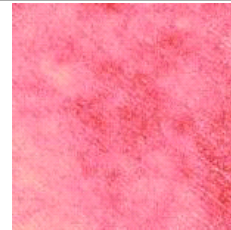
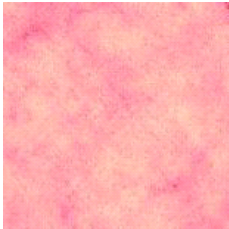
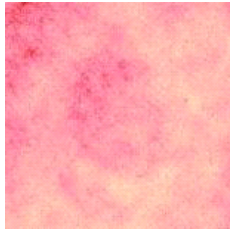
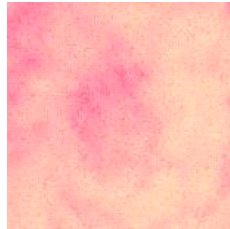
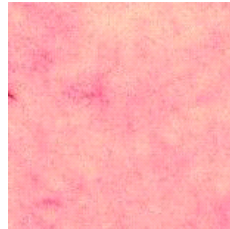
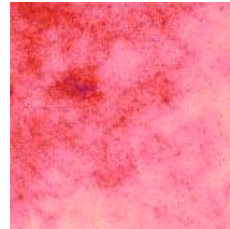
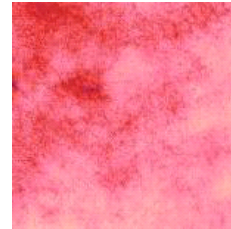
Antera 3D

화학적 자극에 대한 피부(진정, 장벽) 이미지

시점	시험군			대조군		
	화학적 자극 전	화학적 자극 후	시험제품 1회 사용 후	화학적 자극 전	화학적 자극 후	시험제품 1회 사용 후
No. 04						
No. 05						
No. 06						

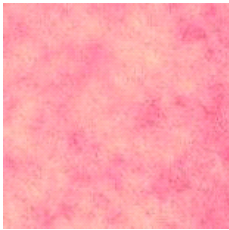
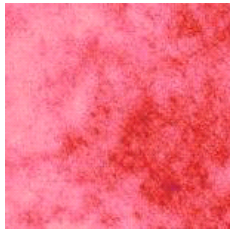
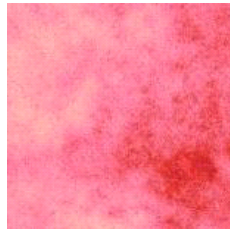
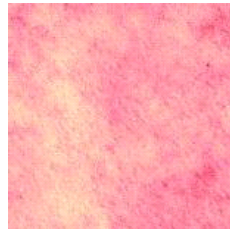
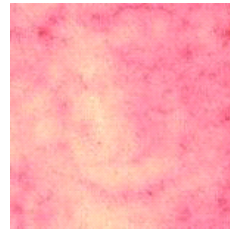
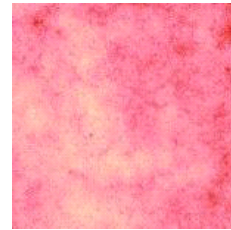
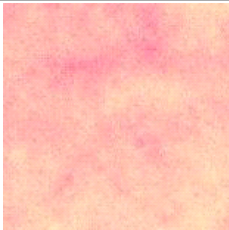
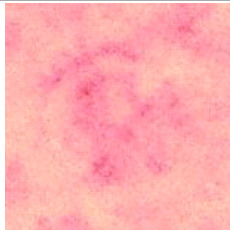
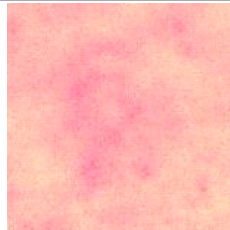
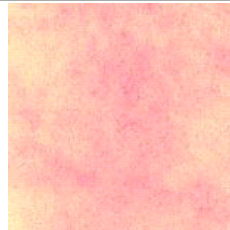
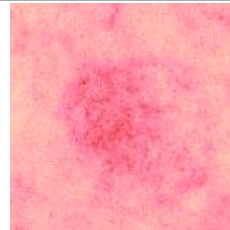
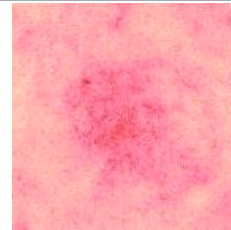

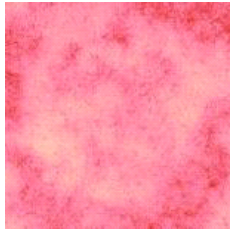
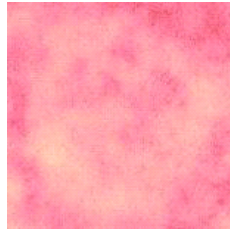
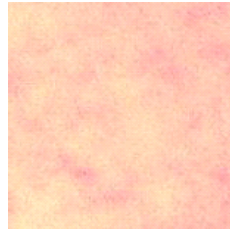
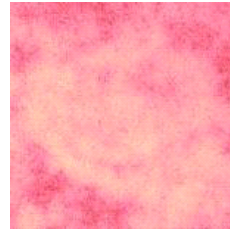
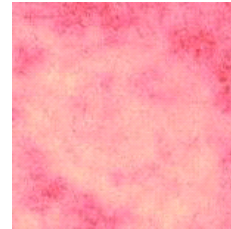
Antera 3D

화학적 자극에 대한 피부(진정, 장벽) 이미지

시점	시험군			대조군		
	화학적 자극 전	화학적 자극 후	시험제품 1회 사용 후	화학적 자극 전	화학적 자극 후	시험제품 1회 사용 후
No. 07						
No. 08						
No. 09						

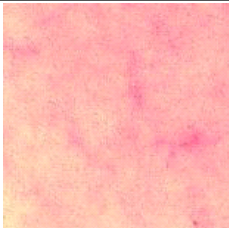

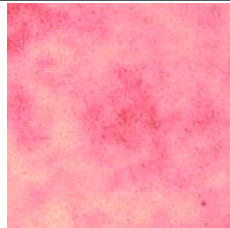
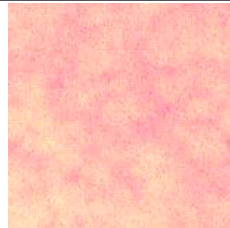
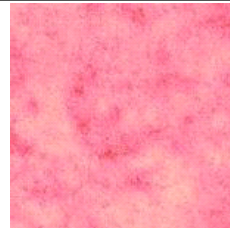
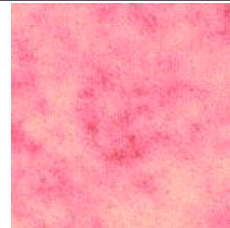
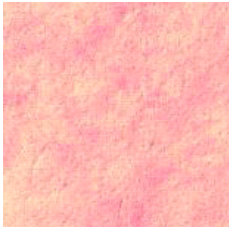
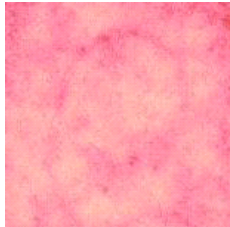
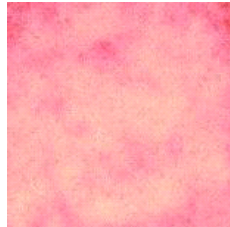
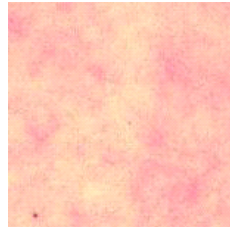
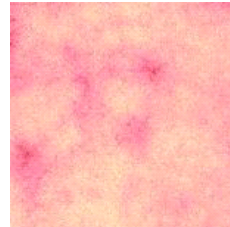
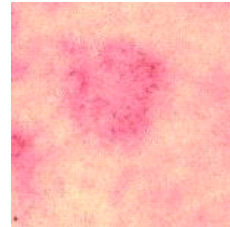
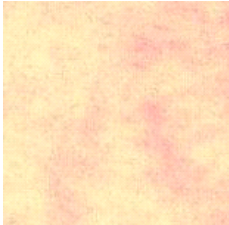
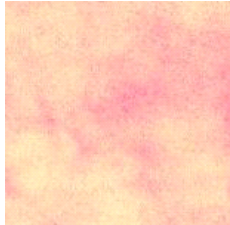
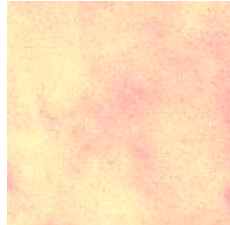
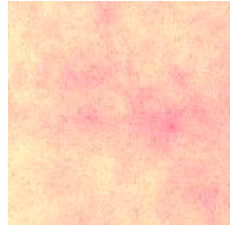
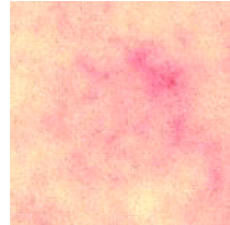
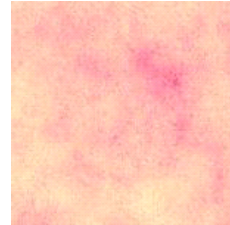
Antera 3D

화학적 자극에 대한 피부(진정, 장벽) 이미지

시점	시험군			대조군		
	화학적 자극 전	화학적 자극 후	시험제품 1회 사용 후	화학적 자극 전	화학적 자극 후	시험제품 1회 사용 후
No. 10						
No. 11						
No. 12						

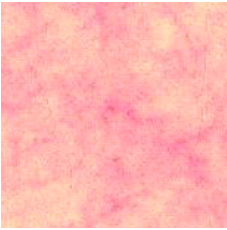
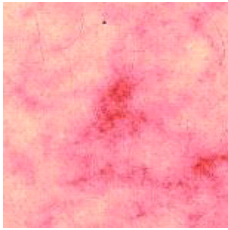
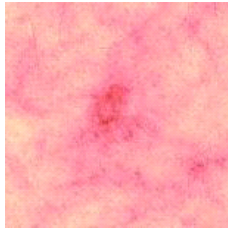
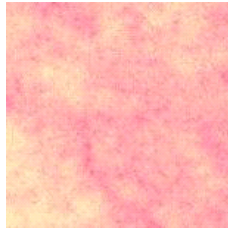
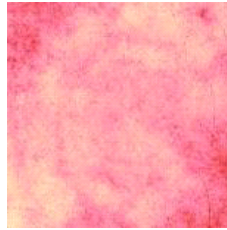
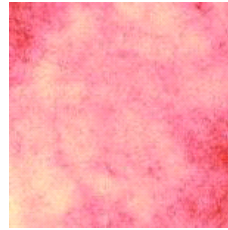
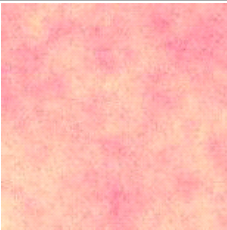
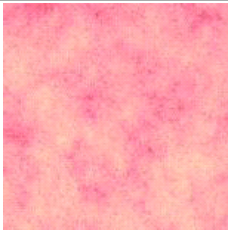
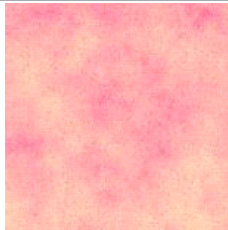
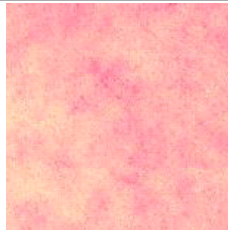
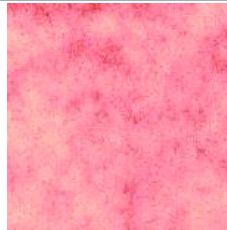
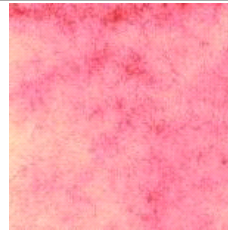
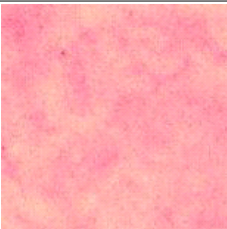
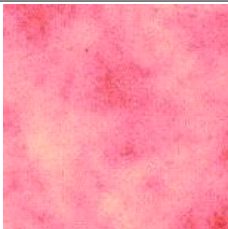
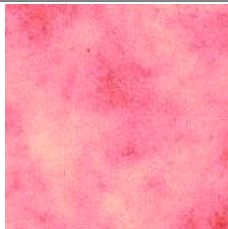

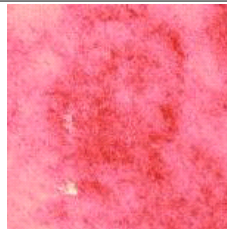

Antera 3D

화학적 자극에 대한 피부(진정, 장벽) 이미지

시점	시험군			대조군		
	화학적 자극 전	화학적 자극 후	시험제품 1회 사용 후	화학적 자극 전	화학적 자극 후	시험제품 1회 사용 후
No. 13						
No. 14						
No. 15						



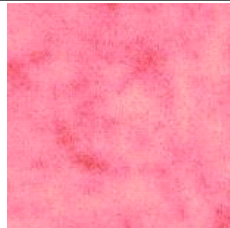
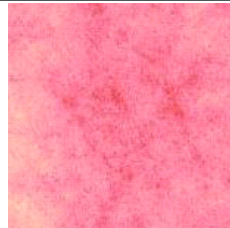
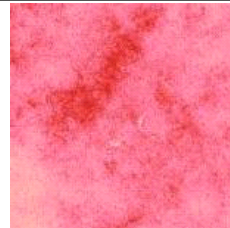

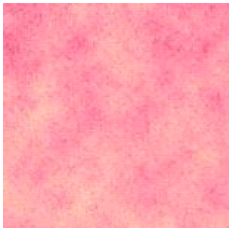
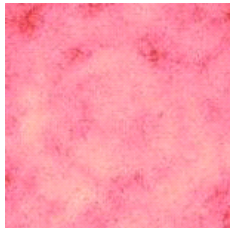
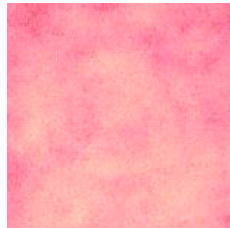
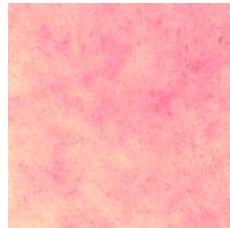
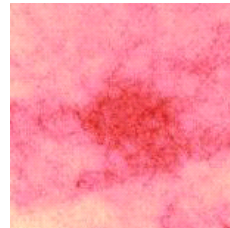
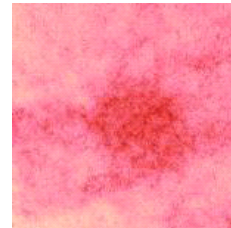

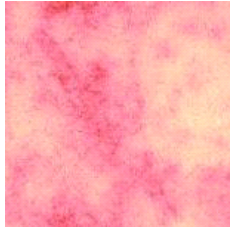
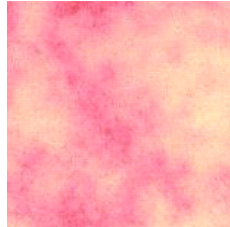
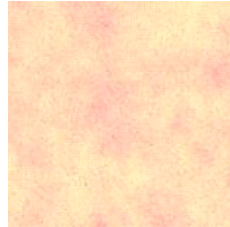
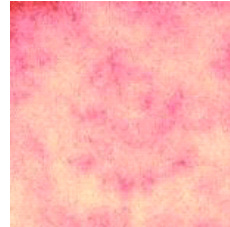
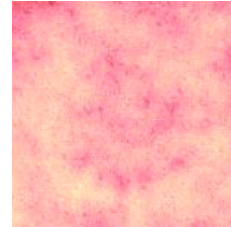
Antera 3D

화학적 자극에 대한 피부(진정, 장벽) 이미지

시점	시험군			대조군		
	화학적 자극 전	화학적 자극 후	시험제품 1회 사용 후	화학적 자극 전	화학적 자극 후	시험제품 1회 사용 후
No. 16						
No. 17						
No. 18						

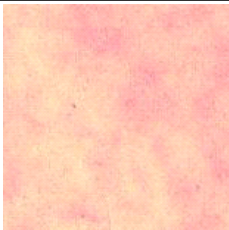

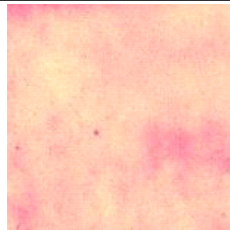
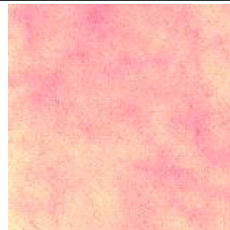
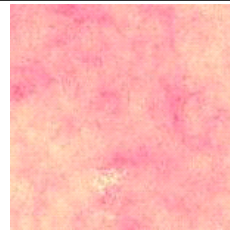
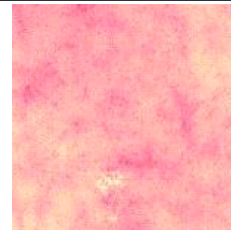
Antera 3D

화학적 자극에 대한 피부(진정, 장벽) 이미지

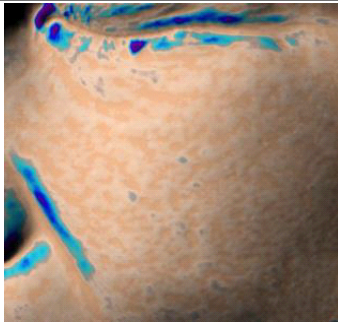
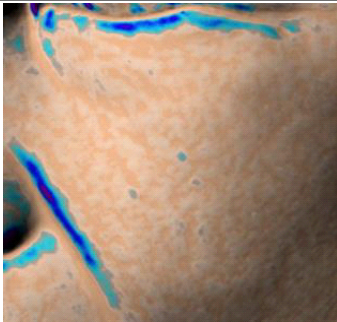
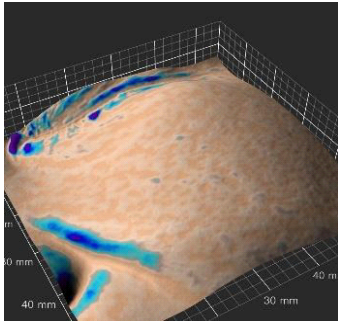
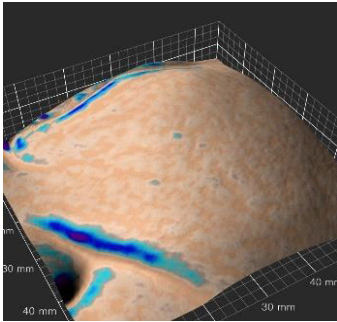
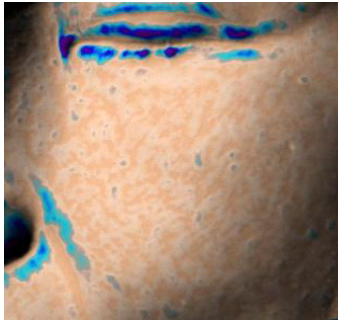
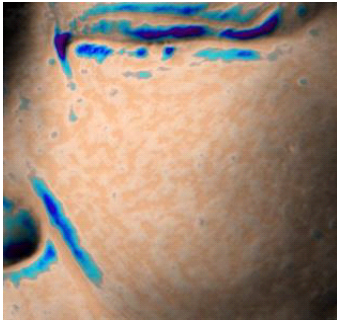
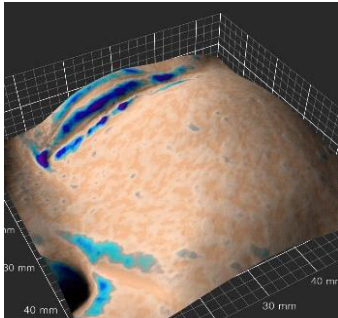
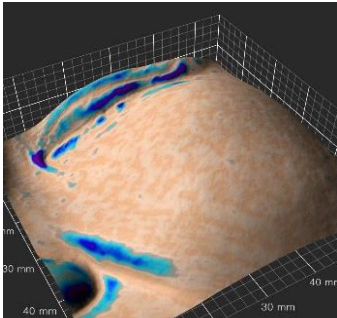
시점	시험군			대조군		
	화학적 자극 전	화학적 자극 후	시험제품 1회 사용 후	화학적 자극 전	화학적 자극 후	시험제품 1회 사용 후
No. 19						
No. 20						
No. 21						

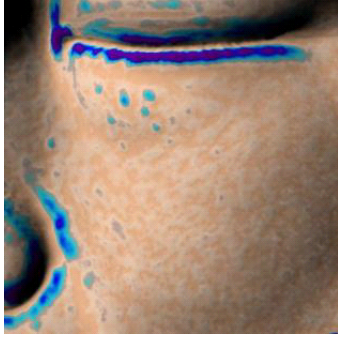
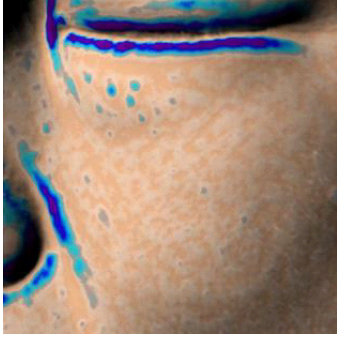
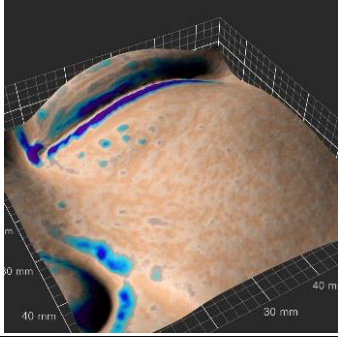
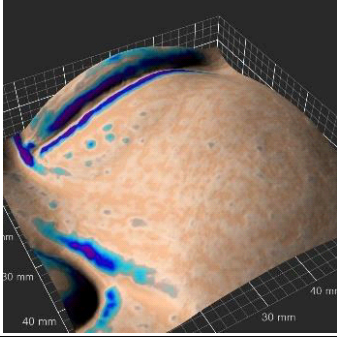
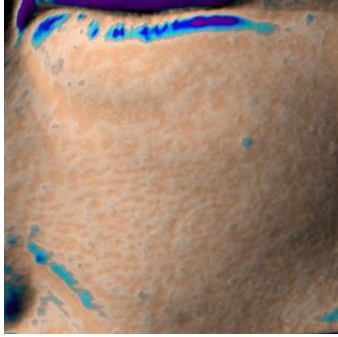
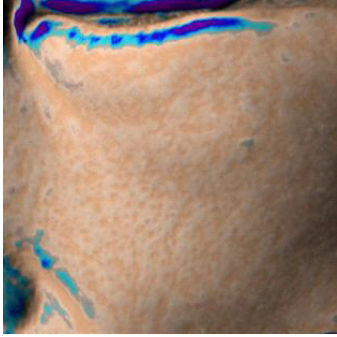
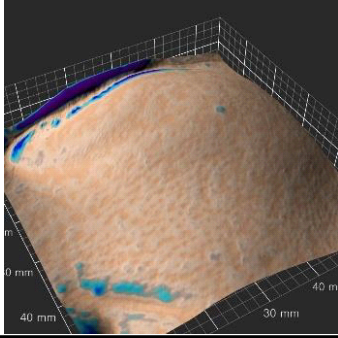
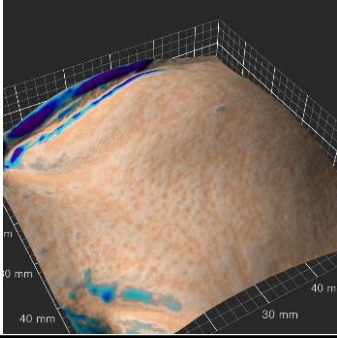
Antera 3D

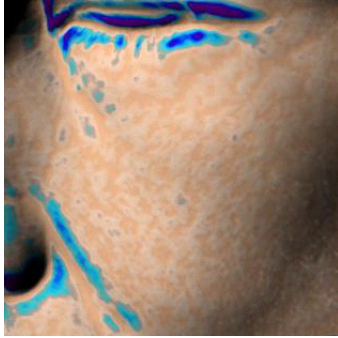
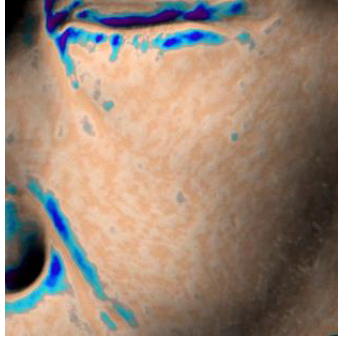
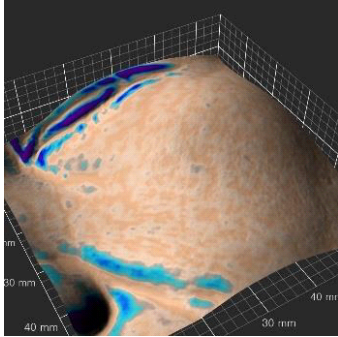
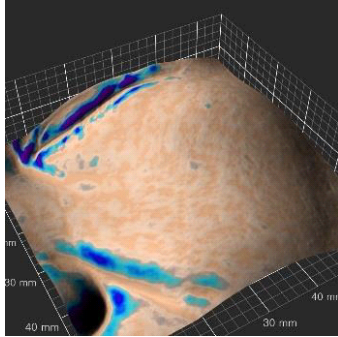

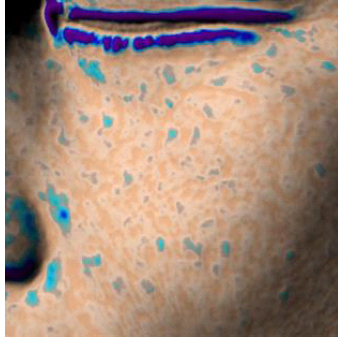
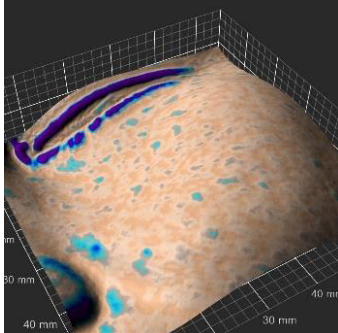
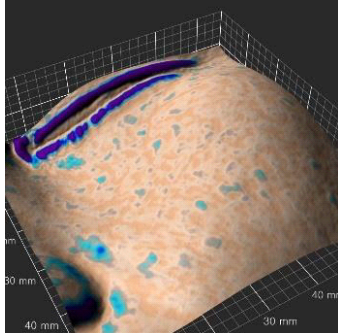
화학적 자극에 대한 피부(진정, 장벽) 이미지

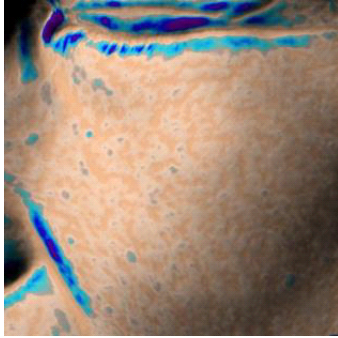
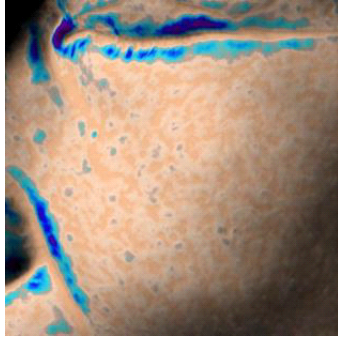
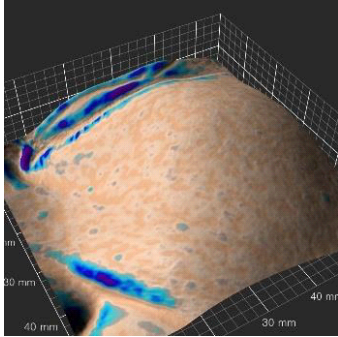
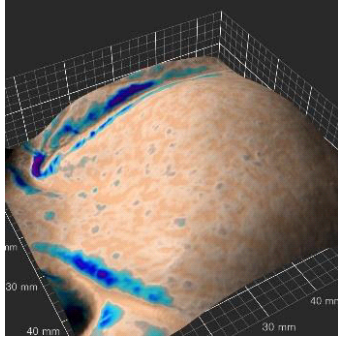
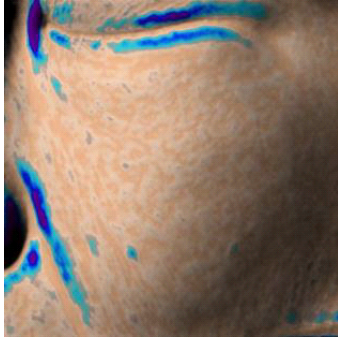
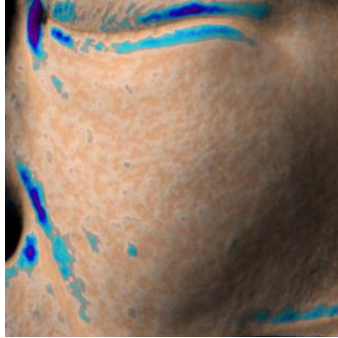
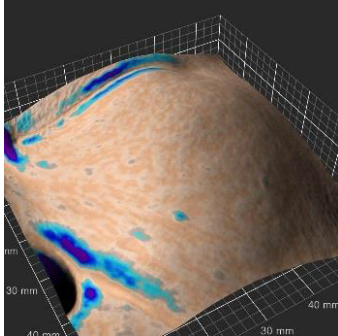
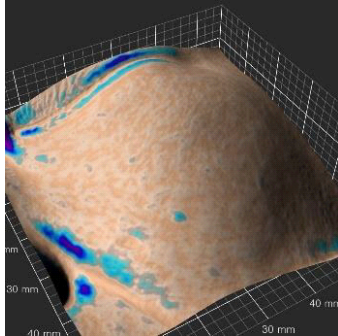
시점	시험군			대조군		
	화학적 자극 전	화학적 자극 후	시험제품 1회 사용 후	화학적 자극 전	화학적 자극 후	시험제품 1회 사용 후
No. 22						

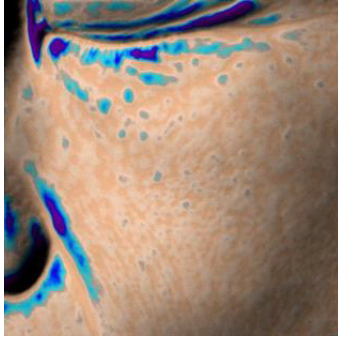
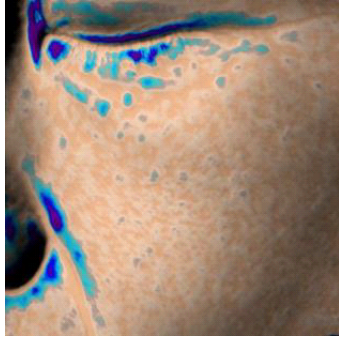
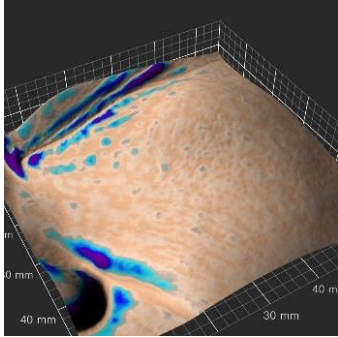
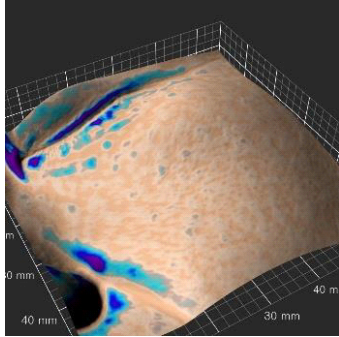
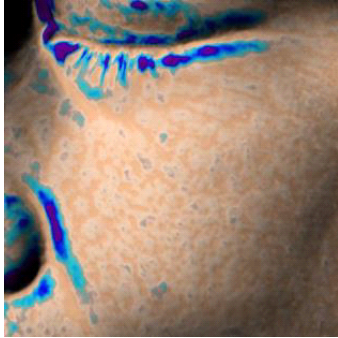
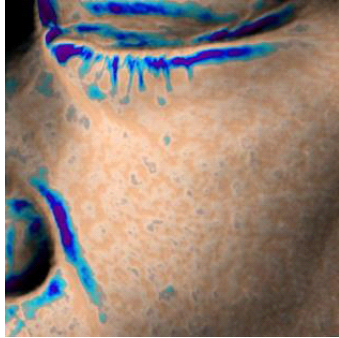
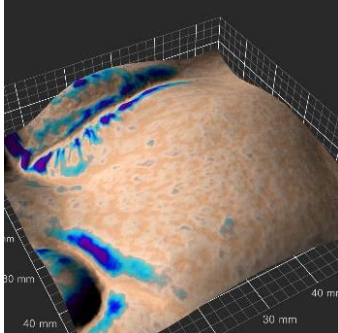
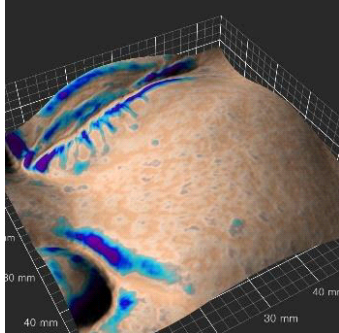
별첨 2. 시험제품 사용에 따른 붓기 개선 이미지 (n=22)

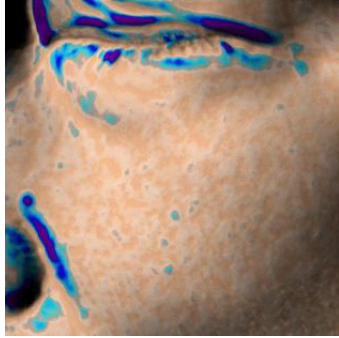
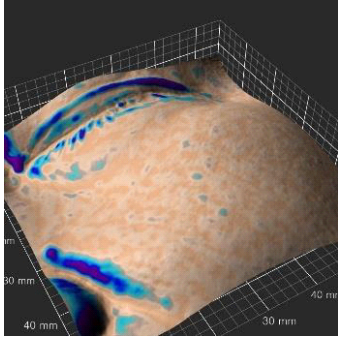
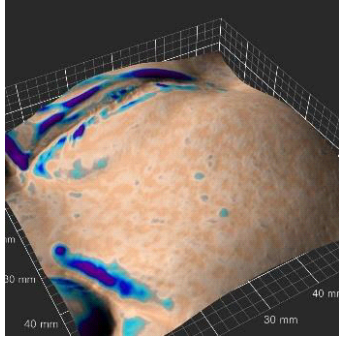
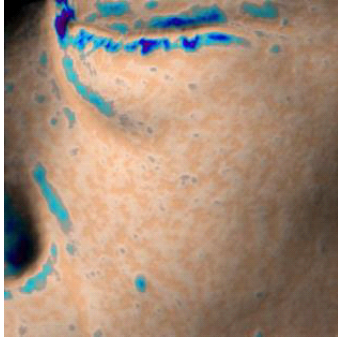
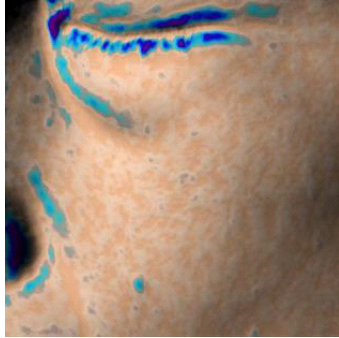
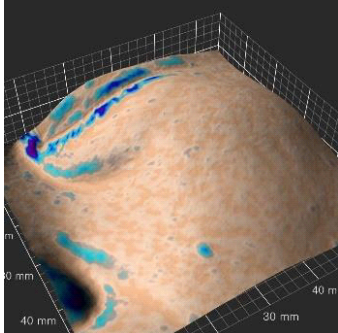
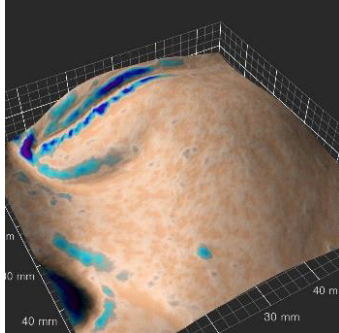
Antera 3D		붓기 이미지	
시점	시험제품 사용 전	1회 사용 후	
No. 01	이미지		
	3D 이미지		
No. 02	이미지		
	3D 이미지		

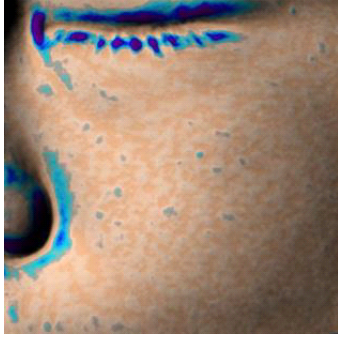
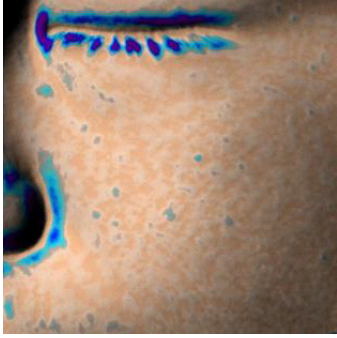
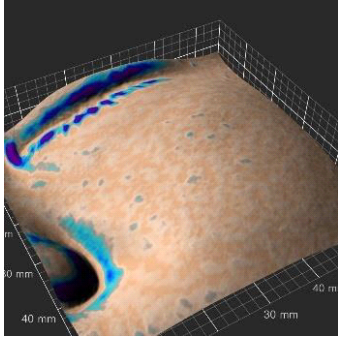
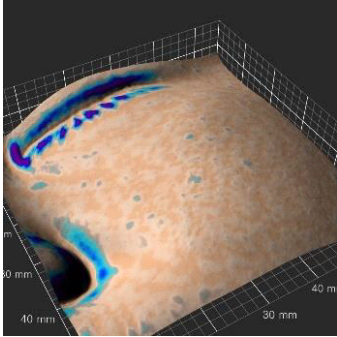
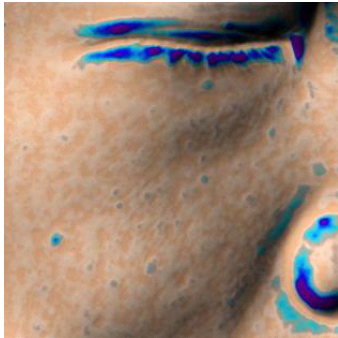
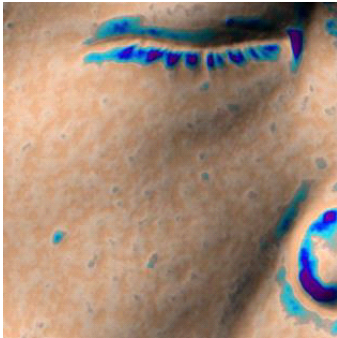
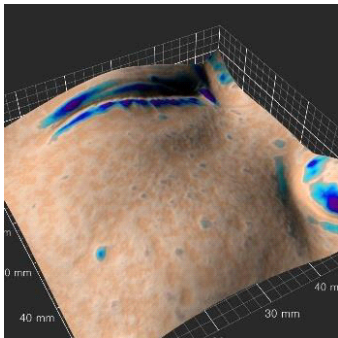
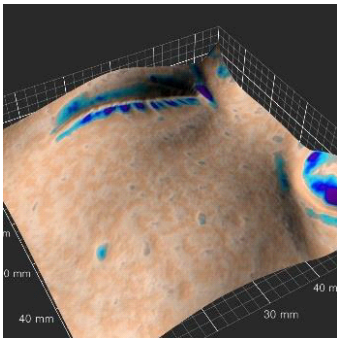
Antera 3D		붓기 이미지	
시점	시험제품 사용 전	1회 사용 후	
No. 03	이미지		
	3D 이미지		
No. 04	이미지		
	3D 이미지		

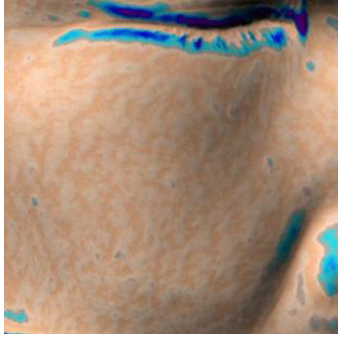
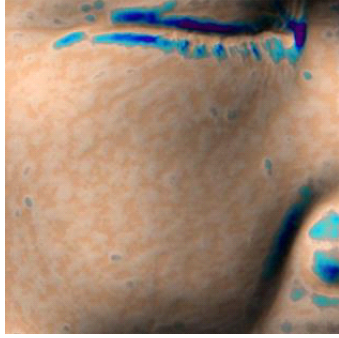
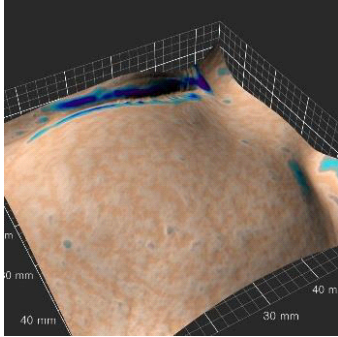
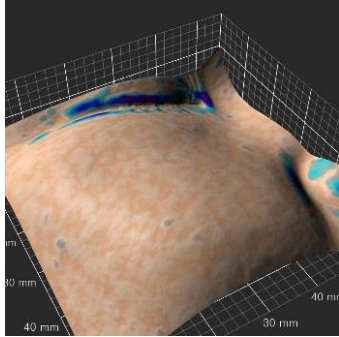
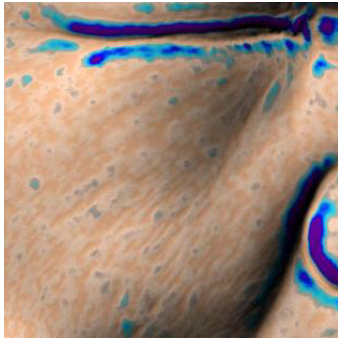
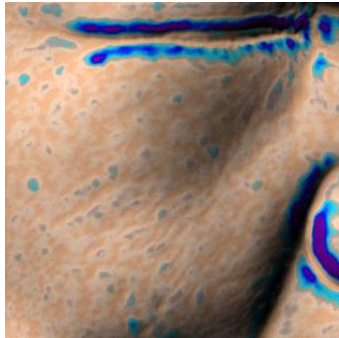
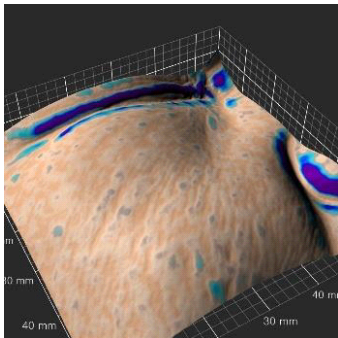
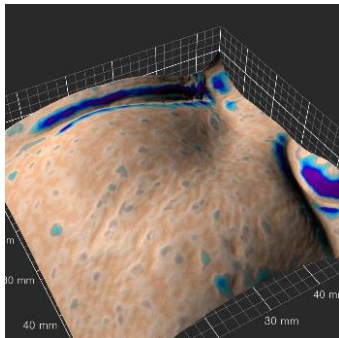
Antera 3D		붓기 이미지	
시점	시험제품 사용 전	1회 사용 후	
No. 05	이미지		
	3D 이미지		
No. 06	이미지		
	3D 이미지		

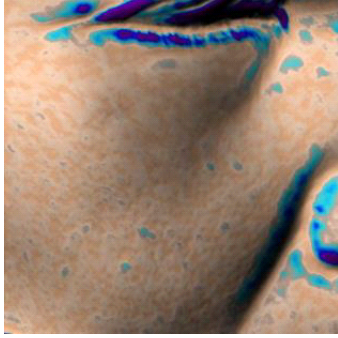
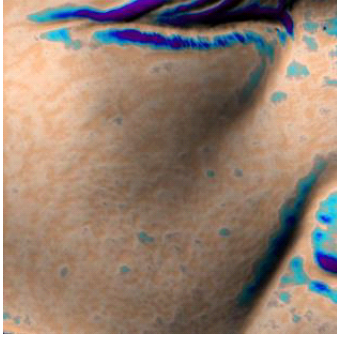
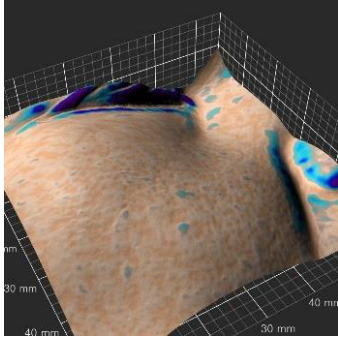
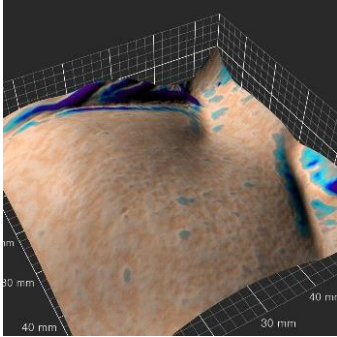
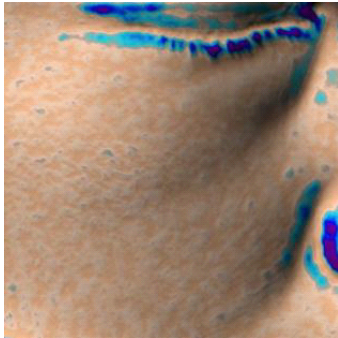
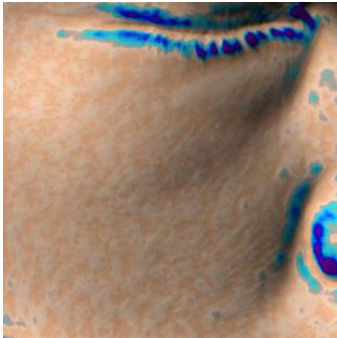
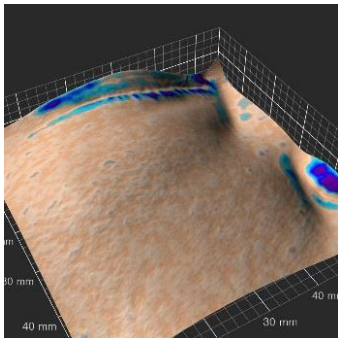
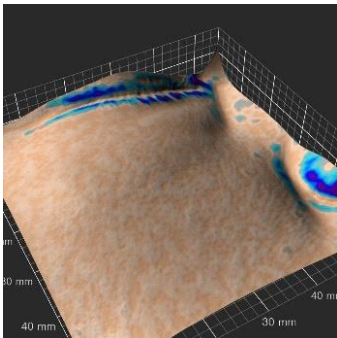
Antera 3D		붓기 이미지	
시점	시험제품 사용 전	1회 사용 후	
No. 07	이미지		
	3D 이미지		
No. 08	이미지		
	3D 이미지		

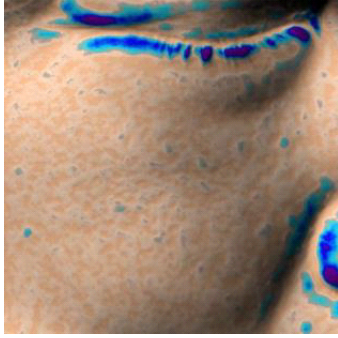
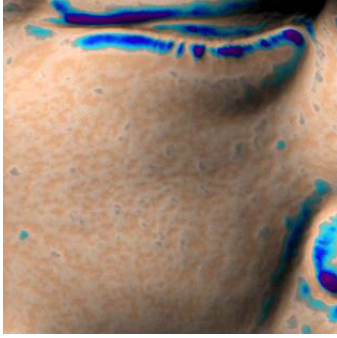
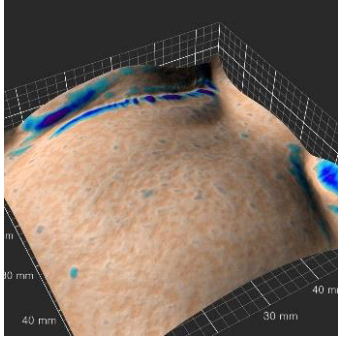
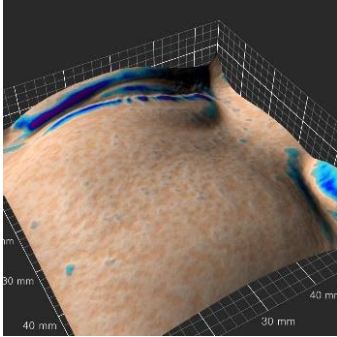
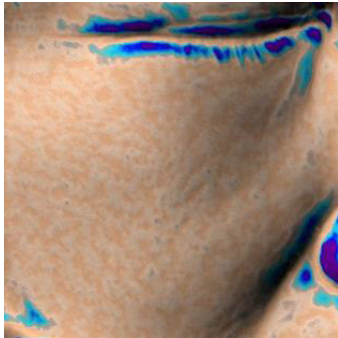
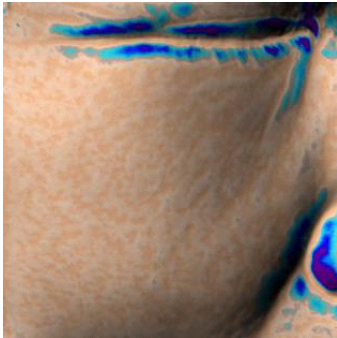
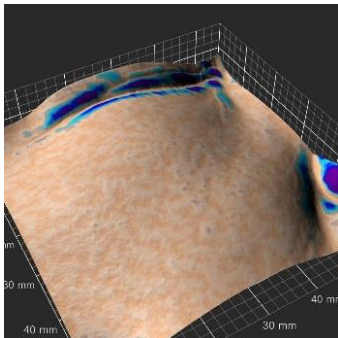
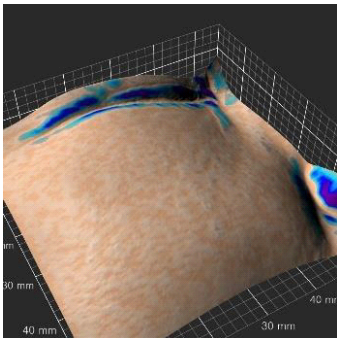
Antera 3D		붓기 이미지	
시점	시험제품 사용 전	1회 사용 후	
No. 09	이미지		
	3D 이미지		
No. 10	이미지		
	3D 이미지		

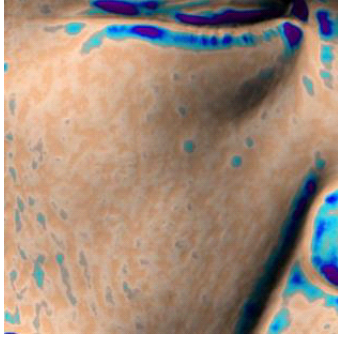
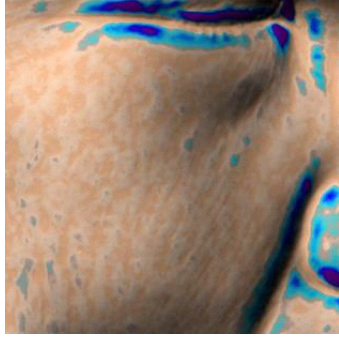
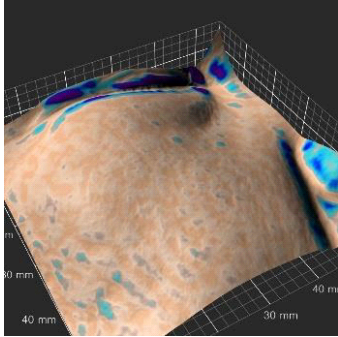
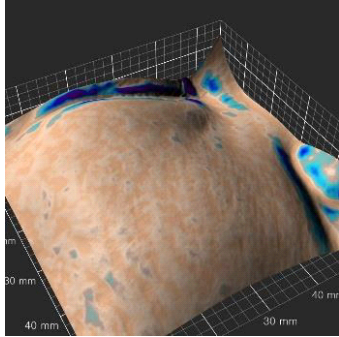
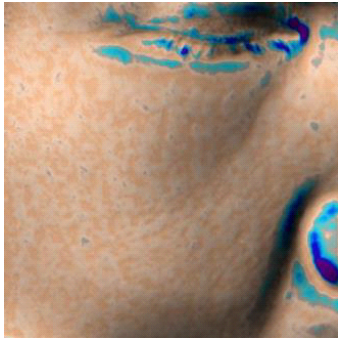
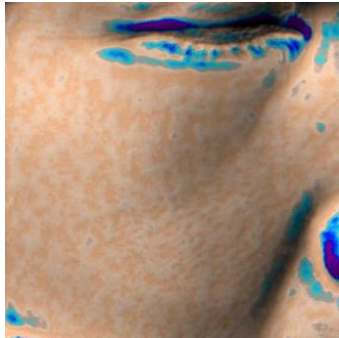
Antera 3D		붓기 이미지	
시점	시험제품 사용 전	1회 사용 후	
No. 11	이미지		
	3D 이미지		
No. 12	이미지		
	3D 이미지		

Antera 3D		붓기 이미지	
시점	시험제품 사용 전	1회 사용 후	
No. 13	이미지		
	3D 이미지		
No. 14	이미지		
	3D 이미지		

Antera 3D		붓기 이미지	
시점	시험제품 사용 전	1회 사용 후	
No. 15	이미지		
	3D 이미지		
No. 16	이미지		
	3D 이미지		

Antera 3D		붓기 이미지	
시점	시험제품 사용 전	1회 사용 후	
No. 17	이미지		
	3D 이미지		
No. 18	이미지		
	3D 이미지		

Antera 3D		붓기 이미지	
시점	시험제품 사용 전	1회 사용 후	
No. 19	이미지		
	3D 이미지		
No. 20	이미지		
	3D 이미지		

Antera 3D		붓기 이미지	
시점	시험제품 사용 전	1회 사용 후	
No. 21	이미지		
	3D 이미지		
No. 22	이미지		
	3D 이미지	