

피부표면온도가 유효물질 경피 흡수 및 피부 상태변화에 미치는 영향

권혜진[†] · 한사라 · 정나슬

송실대학교 화학공학과

(2019년 3월 4일 접수: 2019년 3월 26일 수정: 2019년 3월 28일 채택)

The Influence of Skin surface temperature on Transdermal Absorption of Active Substances and Changes in Skin Condition

Hye-Jin Kwon[†] · Sa-Ra Han · Na-Seul Jung

Department of Chemical Engineering, Soongsil University

369, Sangdo-ro, Dongjak-gu, Seoul, Republic of Korea

(Received March 4, 2019; Revised March 26, 2019; Accepted March 28, 2019)

요약 : 본 연구는 피부표면온도가 유효물질 경피 흡수와 피부 상태변화에 미치는 영향을 실험하였다. 열에 강한 나이아신아마이드 10% 에멀전을 인공피부에 도포하여 경피 흡수 시험을 진행하였고 동일한 에멀전으로 피부임상시험을 시행하여 온열효과를 확인하였다. 그 결과 피부표면 온도 42°C에서 정상 피부 온도보다 도포 10분 경과 후 2배, 15분 경과 후 3배의 경피 흡수 효과를 보였다. 피부임상평가에서는 임상대상자 모두 특이한 이상반응을 보이지 않았으며 수분, 유분 항목에서 통계적으로 유의한 효과를 나타냈다. 이상의 결과로 온열은 유효물질 경피 흡수 촉진과 피부상태 개선에 긍정적인 영향을 미치는 것을 확인하였고 이는 온열을 이용한 다양한 뷰티디바이스 개발에 기초자료가 될 것으로 판단된다.

주제어 : 피부 온열효과, 경피 흡수, 나이아신 아마이드, 뷰티 디바이스, 피부표면 온도

Abstract : This study was conducted to investigate the effects of skin surface temperature on transdermal absorption of active substances and changes in skin condition. A transdermal absorption test was conducted using an emulsion containing 10% heat-resistant niacinamide, and the same emulsion was used in a clinical trial to test the thermal effects. As a result, absorption was found to be 2 times greater at 10 minutes and 3 times greater at 15 minutes after application at 42° C than that of compared to normal skin temperature. During the clinical evaluation on skin, no clinical subjects showed any specific adverse reactions, while moisture and oiliness showed statistically significant effects at higher temperatures. Based on these results, it was confirmed that thermal warmer improves the absorption of active substances and had a positive effect on skin condition. It is deemed

[†]Corresponding author
(E-mail: kwonhj0070@ssu.ac.kr)

that this study will provide a preliminary data to support the development of various beauty devices using heat.

Keywords : Skin heat effect, Transdermal absorption, Niacinamide, Beauty devices, Skin surface temperature

1. 서론

피부는 인체조직 중 가장 큰 기관으로 전신을 둘러싸고, 표피, 진피, 피하지방 3층의 구조로 이루어진다. 피부는 인체의 최외각 조직으로 외부의 여러 자극으로부터 보호하고 방어하는 역할을 한다. 외부의 스트레스나 자극으로부터 인체를 효과적으로 방어하기 위해 피부장벽이라는 구조를 가지며 이러한 특징으로 인해 피부 수분 증발을 억제하고 외부로부터 침투를 방어하게 된다. 이는 지질성 매트릭스의 단계적 구조 특성으로 화장품 유효성분 또한 쉽게 흡수되지 못하도록 하며 외부 물질에 대한 매우 낮은 투과성을 가지고 있다 [1-3].

현재 화장품 산업은 항산화, 항노화, 미백 등 다양한 기능의 신소재에 대한 연구가 활발히 진행되고 이와 더불어 피부 침투율을 향상시키기 위한 전략적 기술도 함께 개발되어지고 있다. 화장품의 피부 흡수는 유효물질의 물리적, 화학적 물성에 따라, 피부의 성상, 환경적요인 등 다양한 조건으로부터 영향을 받는다[4]. 물리화학적 물성에는 분자량, 점성, 극성, 흡착성, 대사성, 용해성 등의 다양한 요인이 있다. 이러한 유효물질들의 경피 흡수를 향상시키기 위한 방법으로는 고분자 수화겔, 고분자 마이셀, 나노에멀전, 리포솜, 탄성 리포솜, 에도솜 등의 제형 기술의 개발과 피부의 전기적 환경을 변화시켜 이온성 약물의 침투를 증가시키는 이온토폴레시스, 초음파를 이용하여 약물을 침투시키는 소노포레시스 방법, 각질층 제거를 통한 침투 방법, MTS, AMTS로 알려진 마이크로 니들링테라피 시스템 등의 물리적 접근 방법이 있다[5-8]. 이렇게 다양한 기술들이 개발되어져 왔으나 유효성분 본래의 효능 발현에 대한 검증이나 안전성에 대한 연구는 아직 미비한 실정이며 아직까지는 입자의 크기를 작게 하여 투과율을 높이는 방법에 집중되어져 있는 실정이다.

본 연구에서 시도하고자 하는 온열요법은 체온

을 높여 신체를 건강하게 만들어 주는 보완대체요법의 한 방법으로 질병치료 보조요법으로 주로 활용되어져 왔다. 또 미용분야에서는 파라핀 기기, 고주파 기기, 스톤 마사지처럼 열을 이용하는 기기들로 주로 사용되어져 왔다[9]. 온열효과에 대한 연구는 많이 진행되어져 왔지만 최적 온도, 상승온도에 따른 침투율 등을 실험한 연구는 없었다. 따라서 본 연구에서는 온도에 따른 경피 투과율과 피부상태변화를 조사하고 최적 온도와 시간을 조사하여 이를 향후 온열 마스크팩 또는 개인용 뷰티 디바이스 개발에 적용하고자 하였다.

2. 실험

2.1. 생체 외 피부흡수시험

2.1.1. 경피 흡수 실험 재료

실험에 사용된 경피 투과 장치(Franz Diffusion cell Semi-Auto system : FDC-6T, Logan, USA)의 온도는 매 실험마다 설정온도로(32℃, 37℃, 42℃) 10분의 예열 시간을 주어 정확한 온도가 설정되도록 하였고, 인공피부 Merck MILLIPORE Strat-M Membrane 25mm는 주어진 온도를 유지한 pH7.4 PBS buffer를 도포하여 온도를 유지시켜주고 온도계를 이용하여 피부표면온도를 확인한 뒤 모두 제거하였다. 투과 시료는 10% Niacinamide 에멀전으로 하였고 분석은 고성능액체크로마토그래피(High-performance liquid chromatography :HPLC)를 이용하여 분석하였다. 시료로 사용된 나이아신아마이드는 식약청 미백고시 원료이며 열과 빛에 안정적이다. 에멀전 제형은 O/W제형으로 부틸렌글라이콜, 글리세린 외 흡수에 영향을 미칠 수 있는 제형적 특성이나 성분의 특성을 갖지 않도록 하였다.

2.1.2. 경피 흡수 실험 방법

경피 투과 장치와 인공피부의 설정 온도를 유

지하도록 한 후 400 μ L의 Niacinamide 10% 에 멀전을 인공피부 위에 골고루 도포한 후 주어진 시간(5분, 10분, 15분, 20분, 30분)마다 1 mL 주사기를 이용하여 0.5 mL씩 취하여 1.5 mL tube 에 담았다. 경피 투과 장치에서 샘플링한 샘플들을 pH 7.4 PBS buffer를 이용하여 5배 희석, 2 배 희석을 한 뒤 HPLC를 이용하여 분석하였다. HPLC 분석 시 사용된 Column은 300mm X 3.9mm X 5 μ m C18 L1, Flow rate는 2 mL/min, Wavelength는 254 nm, Retention time 은 2.1min으로 하였다. Donor에 남아있는 샘플의 경우 25배 희석을 한 뒤 사용하였고, 인공피부에 남아있는 샘플의 경우 Ethanol : pH7.4 PBS buffer = 1 : 4로 총 10배 희석을 한 뒤 동일한 분석조건을 이용하여 분석을 진행하였다. 실험실 온습도는 23 \pm 1 $^{\circ}$ C, 25 \pm 5% RH를 유지하였다.

2.2. 인체적용 피부흡수 효능시험

2.2.1. 피부 안전성 시험

임상대상자 중 무작위 5명을 선정하여 IQ Chamber로 피부 안전성 시험을 진행하였다. 나이아신아마이드 10% 에멀전을 각각 25 μ L씩 IQ Chamber에 적하 시킨 후 상박 부위에 고정시키고 24시간 후 제거하였다. 제거한 후에는 30분 경과 후, 24시간 경과 후, 48시간 경과 후에 시험부위를 관찰하였고, 국제접촉피부염연구회 (International Contact Dermatitis Research Group: ICDRG)의 판정기준에 따라 자극 정도를 분류하여 판정하였다.

2.2.2. 피부상태변화 측정

최근 3개월간 피부질환 또는 관련 약물을 복용한 병력이 없는 대상자 10명을 선정하여 실험동의서 작성 후 시험에 참여 하도록 하였다. 시험은 항온 항습실에서 상박 부위 안쪽 부위에 유효물질 0.5 g을 각각 도포하고 마스크팩 용 시트를 덮은 후 핫팩을 이용하여 온열 효과를 부여하는 곳과 온열을 주지 않는 부위로 나누어 그 결과를 비교하였다. 매 시험마다 피부표면 온도를 측정하여 42 $^{\circ}$ C를 유지하도록 하였고 도포 시간은 15분 간 진행하였다. 피부 상태 변화는 독일 Courage & Khazaka 회사(C+K electronic GmbH, Cologne, GERMANY)의 Multi probe Adapter System MPA5 기기로 측정

하였다.

2.3. 자료처리

모든 실험은 3회 반복 실험하였으며, 실험결과 의 평균값과 표준오차는 SAS (Statistical analysis system, USA) program을 사용하였고 p<0.05 수준에서 통계적 유의성 검정을 실시하였다.

3. 결과 및 고찰

3.1. 온도에 따른 생체의 피부흡수 효과

본 실험의 유효성분인 나이아신아마이드 10% 에멀전의 경피 흡수 결과를 Fig. 1에 나타내었다. 실험결과 설정온도에 따른 서로 다른 흡수속도를 보였으며, 최종 15분경과 후 42 $^{\circ}$ C에서 가장 높은 경피 흡수율을 보였다. 이는 타 온도에 비해 약 3배의 효과를 보였다. 초기 5분 경과 후에는 42 $^{\circ}$ C와 37 $^{\circ}$ C에서 거의 유사한 흡수율을 보였으나 10분경과 후에는 두 온도 간 효과의 차이가 약 2 배정도 났다. 방출 시간을 20분, 30분으로 증가 시켜 실험한 결과를 Table. 1에 나타내었다. 위의 실험 결과와 유사한 경향을 보였으며, 20분경과 후, 30분경과 후 모두 42 $^{\circ}$ C에서 32 $^{\circ}$ C보다 2배의 효과를 보였다. 실험 시작 5분경과 후부터 두 온도의 결과는 확연한 차이를 보였으며 이상의 결과로 온열효과는 유효물질 경피 흡수에 도움을 주는 것을 알 수 있다. '온열에 의한 피부표층부의 혈류량'에 대하여 연구 보고한 김수범(2005)의 결과에 의하면 남녀 대상자 모두 온열요법 적용 후 혈류량이 증가하는 것을 확인하였고, 혈류량의 증가는 세포막 투과성의 증가와 같은 생리적 반응을 보인다고 보고하고 있다[10].

피부에 유효물질이 흡수되는 방법은 표피를 통한 흡수와 피부 부속기관을 통한 흡수로 나눌 수 있다. 이렇게 흡수되는 모든 방법을 경피 흡수라고 한다[11]. 부속기관을 통한 경로 중 일반적으로 모공을 통한 흡수가 가장 많은데 피부에 온열을 가하면 모공이 넓어져 더욱 효과적이다. 이러한 요인이 본 실험과 같은 결과를 나타낸 것으로 판단된다.

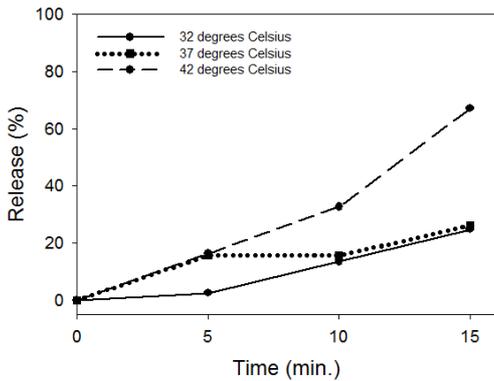


Fig. 1. Result of permeation test of Niacinamide 10% (15min).

3.2. 인체적용 피부흡수 효능

IQ Chamber를 이용한 피부 안전성 실험에서는 대상자 전원 이상 징후를 보이지 않아 본 유효물질은 안전한 것으로 판단된다.

온열에 의한 피부상태 변화값을 Table. 2에 제시하였다. 수분과 유분 항목에서는 통계적으로 유의한 변화를 보였으나, 피부톤과 피부 유연성에서

는 통계적으로 유의하지는 않았다. 표본수가 작고 변화를 측정하기에 짧은 시간이지만 온열효과를 부여한 부분의 유, 수분 값은 확연히 차이를 보여 온열이 유효물질 침투에 효과적인 것으로 생각된다. 파라핀왁스 마스크를 이용한 윤영한(2014)의 연구보고에 의하면 파라핀왁스의 온열 효과로 임상대상자들의 유, 수분량이 통계적으로 유의미하게 증가하는 것을 보여주고 있다[12]. 이러한 효과의 원인은 온열로 인한 혈액순환의 증가와 모세혈관의 확장으로 인한 것으로 생각된다. 또 ‘온열을 이용한 스킨테라피와 고주파’에 대하여 연구한 박한나(2010)의 연구 결과와도 일치한다[13]. 또 윤영한(2014)의 연구에서는 피부결과 피부톤의 항목에서도 개선효과를 보여주고 있다.

일반적으로 온열효과는 말초혈관을 확장시켜 혈액순환을 증가시키고 이로 인하여 수분 분비량이 증가한다. 모공을 열어 피지분비를 원활하게 하여 유분량도 증가하게 된다[14]. 또 온열은 분자운동을 활발하게 하여 유효물질의 침투를 용이하게 한다. 따라서 피부에 적절한 온열감을 주는 것은 유효물질이 주는 특성의 효과를 극대화시킬 수 있는 장점이 있다. 사람의 체온은 일반적

Table 1. Result of permeation test of Niacinamide 10% (60min)

	Release %		
	32°C	37°C	42°C
5min	0.078±0.321	0.471±0.371	0.488±0.137
10min	0.409±0.177	0.469±0.454	0.982±0.437
15min	0.745±0.276	0.783±0.783	2.015±0.961
20min	1.253±0.528	1.025±1.025	2.483±1.066
30min	1.892±0.855	1.78±1.796	3.725±1.779

Table 2. Change of skin condition before and after heating

Variable	Before	Exp. (N=10)		Cont. (N=10)		t	p
		M	SD	M	SD		
Moisture (AU)	75.66	85.70	4.13	78.97	8.71	.2034	.000***
Sebum (µg/cm ²)	58.23	69.29	1.78	58.71	1.53	.2457	.000***
Skin tone	123.76	147.10	6.81	97.84	3.10	.358	.802
Softness	96.53	105.37	9.88	101.59	6.27	-.741	.633

*** p < .001

으로 36.5°C를 유지하지만 피부표면의 온도는 이와 차이를 보인다. 사람의 정상피부 온도는 31°C 정도이다. 사람의 피부에는 온도 변화를 감지하는 Transient Receptor Potential Vanilloid (TRPV)라는 단백질이 존재하는데, 그 중 TRPV-1 단백질의 발현은 피부 MMP증가의 한 요인이기도하다. 즉 열에 의한 TRPV-1의 발현은 MMP발현을 증가시켜 피부노화의 원인이 되기도 한다. TRPV-1은 43°C이상의 온도에서 반응하며 8월의 강한 직사광선이나, 사우나 열탕의 잦은 노출은 피부노화의 원인이 되기도 한다[15]. 따라서 온열의 여러 가지 피부개선 효과를 보기 위해서는 적절한 온도를 잘 유지하는 것이 중요하다.

최근 화장품 업계는 향산화, 항노화, 미백 등의 기능성 신소재를 개발하고 있으며, 이러한 성분들의 피부 흡수율을 높이기 위하여 다양한 연구가 진행되고 있다. 경피 흡수율을 높여주는 일반적인 요인은 작은 분자량을 가진 제형을 이용한 피부투과가 가장 보편적이다. 하지만 이러한 온열요법도 일시적인 흡수촉진을 위한 한 방법이라고 판단된다. 최근 유행하는 1일1팩의 경우 온열효과를 부여하며 단순한 성분의 효능을 더욱 상승시킬 수 있을 것이라 판단된다.

4. 결론

본 연구는 피부표면온도가 유효물질 경피 흡수와 피부 상태변화에 미치는 영향을 알아보고자 하였다. 경피 흡수는 세 가지 온도, 즉 피부표면 온도인 32°C, 인체 체온과 유사한 37°C, 노화가 일어나기 전 최고온 42°C를 설정하였고 유효물질은 빛과 열에 안정적인 나이아신아마이드 10% 에멀전을 사용하였다. 그 결과 15분경과 후 42°C에서 가장 높은 경피 흡수율을 보였다. 이는 타 온도에 비해 약 3배의 효과를 보였다. 초기 5분 경과 후에는 42°C와 37°C에서 거의 유사한 흡수율을 보였으나 10분경과 후에는 두 온도 간 효과의 차이가 약 2배정도 났다. 동일 에멀전을 이용한 피부임상평가에서는 임상대상자 모두 특이한 이상반응을 보이지 않았으며 수분, 유분 항목에서 통계적으로 유의한 효과를 나타냈다. 이상의 결과로 온열은 피부 유효물질 흡수에 영향을 미치며 노화가 발현되기 전 온도인 40~41°C에서 가장 효과적인 것을 알 수 있었다. 그러나 온열은 개

인마다 느끼는 정도가 다르고 환경의 조건에 매우 민감하게 영향을 받으므로 최적의 온도를 단정 짓기에는 다소 무리가 있다. 온열은 피부 혈액순환을 원활하게 하고 신진대사를 도와 피부개선에 도움을 준다. 그러므로 적절한 온열은 특별한 제형적 기술 없이 짧은 시간에 유효물질을 일시적으로 침투시키기에는 매우 적합하다. 이러한 결과는 향 후 온열 마스크팩이나 온열을 이용한 개인용 뷰티디바이스에 개발에 도움이 될 것으로 판단된다.

감사의 글

본 연구는 중소기업청의 연구마을사업(과제번호: S2634043) 지원을 받아 수행된 연구임으로 이에 감사드립니다.

References

1. Lee HW, *Dermatology*. p18, Kwangmoon. (2008).
2. J. H. Kim, H. J. Yang, B. Y. Wan, Y. J. Ahn, M. K. Kang, S. N. Park, "Preparation of Vitamin E Acetate Nano-emulsion and In Vitro Research Regarding Vitamin E Acetate Transdermal Delivery System which Use Franz Diffusion Cell", *J. Soc. Cosmet. Scientists Korea*, Vol.35, No.2 pp. 91-101, (2009).
3. V. Vijay, E. M. White, M. D. Kaminski, J. E. Riviere, R. E. Baynes, "Dermal permeation of biocides and aromatic chemicals in three generic formulations of metalworking fluids", *J. Toxicol Environ Health A*. Vol.72, No.2 pp. 832-841, (2009).
4. B. R. Won, M. K. Kang, Y. J. Ahn, S. N. Park "The Effects of Ethanol on Nano-emulsions Containing Quercetin Prepared by Emulsion Inversion Point Method", *J. Soc. Cosmet. Scientists Korea*, Vol.35, No.2 pp. 79-89, (2009).
5. S. K. Hwang, S. Y. Oh, "Percutaneous absorption Characteristics of antihyperlipi-

- demia Gel ointment using Fibric acid", *J. Kor. Oil Chem. Soc.*, Vol.27, No.2 pp. 407-414, (2010).
6. H. Morimoto, Y. Woda, T. Seki, K. Sugibayashi, "In vitro skin permeation of morphin hydrochloride during the finite application of penetration enhancing system containing water, ethanol and L-menthol", *Biol Pharm Bull*, Vol.25, No.1 pp. 134-136, (2002).
 7. N. R. Jo, H. A. Gu, S. A. Park, S. B. Han, S. N. Park "Cellular Protective Effect and Liposome Formulation for Enhanced Transdermal Delivery of Isoquercitrin", *J. Soc. Cosmet. Scientists Korea*, Vol.38, No.2 pp. 103-118, (2012).
 8. M. K. Kim, S. Y. Choi, H. J. Byun, C. H. Huh, K. C. Park, R. A. Patel, A. H. Shinn, S. W. Youn, "Comparison of sebum secretion, skin type, pH in humans with and without acne", *Ach. Dermatol. Res.*, Vol.298, No.3 pp. 113-119, (2006).
 9. F. Sibtain, A. Khan, S. S. Rehman, "Efficacy of paraffin wax bath with and without joint mobilization techniques in rehabilitation of post-traumatic stiff hand", *Pak. J. Med. Sci.*, Vol.29, No.2 pp. 647-650, (2013).
 10. S. B. Kim, Y. J. Kim, C. Kim, M. S. Park, "The Effect of Heat Therapy on Cutaneous Blood Flow and Skin Temperature at Pre-auricular Region", *J Oral Med Pain*, Vol.30, No.4 pp. 401-410, (2005).
 11. M. S. Um et al. "Percutaneous Absorption Characteristics of Niacinamide using Sodium Alginate and Chitosan", *J. Chitin Chitosan*, Vol.19, No.1 pp. 40-46, (2014).
 12. Y. H. Youn, S. H. Kim, K. Y. Kim. "Optical Temperature of Paraffin Wax and Improvement Effect of Facial Skin Parameter in Paraffin Wax Mask Application", *Journal of the Korean Society of Cosmetology*, Vol.20, No.5. pp. 878-884, (2014).
 13. H. N. Park, H. S. Ahn, "The effectiveness of high frequency treatment and stone therapy upon facial conditions for mid-aged women", *Asian Journal of Beauty and Cosmetology*, Vol.9, No.2 pp. 17-26, (2011).
 14. B. L. Dilek, M. Gözm, E. Ahin, M. Baydar, G. Ergör, E. O. Bircan, S. Gülbahar, "Efficacy of paraffin bath therapy in hand osteoarthritis: a single-blinded randomized controlled trial", *Arch. Phys. Med. Rehabil.*, Vol.94, No.4 pp. 642-649, (2013).
 15. Jung JH. *Dermatogerontology*. pp.153-158, Hanuri, (2010).