

나노버블 기법을 이용한 화장품 내 유효물질의 피부투과성 증가에 관한 연구

이성주^{1,†} · 이순홍¹ · 박승일²

¹안양대학교 환경에너지공학과, 경기도 안양시 만안구 삼덕로 37번길 22(안양동)
²(주)씨앤비코스메틱, 충청남도 홍성군 와룡로 126번길 90
(2020년 7월 31일 접수: 2020년 8월 30일 수정: 2020년 8월 30일 채택)

A study on skin permeability enhancement of active substances in cosmetics using nanobubble technique

Lee Sung-Joo^{1,†} · Lee Soon-Hong¹ · Park Seung-il²

¹*Dept. of Environmental energy engineering, Anyang University, 22 Samdeok-ro 37beon-gil,
Manan-gu, Anyang-si, Gyeonggi-do, 14028, Republic of Korea*

²*C&B Cosmetic Co. Ltd, 90, Waryong-ro 126 beon-gil, Seobu-myeon, Hongseong-gun,
Chungcheongnam-do, Republic of Korea*

(Received July 31, 2020; Revised August 30, 2020; Accepted August 30, 2020)

요 약 : 일본과 유럽에서 시작된 미세버블과 나노버블의 기술은 여러 응용분야에서 적용 가능하고 그 효과 또한 다양하게 나타나고 있어서 많은 연구자 뿐만 아니라 관련 산업 전문가들에게 관심을 받고 있다. 특히 나노버블은 물속에서 수개월 이상 존재 가능하다는 연구로부터 화장품과 같은 액상 형태의 제품에 적용 가능하다는 장점이 있다. 본 연구에서는 기포캡슐레이션 기법을 이용한 나노버블의 생성과 나노버블을 함유한 기능성 화장품 내 유효물질 3종(Niacinamide(1.6%), Caffeic acid(1%), Ferulic acid(1%))에 대하여 피부투과성 증가 실험을 진행하였다. 나노버블은 유효물질의 피부투과성 증가에 영향을 미치는 것을 확인하였으며, 나노버블 미함유 물질 대비 최대 250% 피부투과성 증가가 확인되었다(Caffeic acid, 8시간). 이는 화장품 분야 뿐만 아니라 뇌종양과 같은 의약품 투과성에 관련된 분야 등 나노버블 기법에 의한 투과성 향상에 적용 가능한 분야에 연구 성과 및 산업적 파급효과를 기대할 수 있을 것으로 사료된다.

주제어 : 나노버블, 미세버블, 기포캡슐레이션법, 경피흡수, 피부투과성

Abstract : The technology of microbubbles and nanobubbles originated in Japan and Europe is applicable to various applications and its effects are diverse, attracting attention not only from many researchers but also from industry experts. In particular, nanobubbles have the advantage that

[†]Corresponding author
(E-mail: reo2046@daum.net)

they can be applied to products in the form of liquids, such as cosmetics, from the study that they can exist for more than several months in water. In this study, it was carried out the production of nanobubbles using bubble encapsulation technique and the experiment of skin permeability enhancement of active substances in cosmetics using nanobubble technique. Nanobubbles were confirmed to affect the skin permeability increase of active substances, and up to 250% increase in skin permeability compared to non-bubbles-free materials(Caffeic acid, at 8 hour). It is expected that research results and industrial ripple effects can be expected not only in the cosmetic field, but also in fields applicable to the improvement of permeability by nanobubble techniques, such as areas related to drug delivery system.

Keywords : Nano bubble, Fine bubble, Bubble capsulation technique, Transdermal absorption, Skin permeability

1. 서론

일본에서 1990년 경 수족관의 물고기가 3배로 자란 것을 방송하여 미세버블(Fine bubble)의 관심이 생겨나기 시작하였다. 이후 1995년 다이세이이후미 교수가 세계 최초로 미세버블의 발생 기술을 개발하였고, 굴 양식장에 적용하여 굴 성장 촉진에 미세버블이 큰 영향을 미치는 결과를 얻었다. 다이세이 교수는 미세버블의 효율적 용존 산소 공급 때문에 성장이 촉진 된 것으로 분석하였고, 살균 효과 증진 역시 증진시킨다는 것으로 밝혀내었다. 2000년 이후 일본 NHK에서 미세버블에 대하여 소개하는 방송을 하였으며, 미세버블은 피부세포 재생, 살균, 세정 등의 효과가 있다고 발표하면서 대중과 연구자들의 관심을 얻기 시작하였다.

한국소재부품투자기관협의회(KITIA)에서는 ‘미세버블 기술 현황과 전망’이라는 연구보고서를 발표하였는데, 미세버블 응용 활용분야는 총 12 분야로 분류하고 있다. 물질 제조 화학 공학 프로세스, 수처리, 수질정화, 세정, 산업, 살균, 소독, 식품, 농업, 수산, 의료 미용, 선박 해수 설비, 토목, 그 외 염색 가공 및 염색 폐수 처리 분야에서 미세버블이 적용 가능하다고 발표하였다[1].

여러 응용 분야에서 특히 의료 및 미용 분야, 즉 약물 전달 시스템 연구와 관련하여 미세버블이 유효물질의 피부 투과성 및 경피 흡수 증진에 효율적인 조력제 역할을 한다는 연구 보고에 초점을 맞추어 연구를 진행하였다. 특히 화장품 분야에서 피부 투과성 및 경피 흡수 증진 연구는 연구자 뿐만 아니라 관련 기업에서도 관심을 많

이 가지는 분야이다. 따라서 다양한 방법의 경피 흡수 증진 연구가 시도되고 있다. 경피 흡수 방법에는 물리적 접근법, 제형적 접근법이 연구되고 있으며, 물리적 접근법에는 피부에 전위차를 주어 피부의 전기적 환경을 변화시킴으로써 이온성 약물의 피부 투과를 증가시키는 방법인 iontophoresis, 고전압을 이용한 약물침투법인 electroporation, 초음파를 이용하여 약물이 생체막을 통과하여 피부에 침투하게 만들어주는 sonophoresis 등이 있다. 제형적 접근법에는 고분자 수화젤, 고분자 마에셀, 나노 에멀전, 리포솜, 에토솜 등이 있다[2-18].

본 연구에서는 기존의 물리적 접근법과 제형적 접근법에 의한 피부 투과성 및 경피 흡수 방법과 차별화된 초미세버블(Ultra fine bubble) 혹은 나노버블(nano bubble)을 이용한 경피 흡수 방법을 소개하고자 하였다. 화장품 제형에 나노버블을 적용하여 나노버블 화장품을 개발하였고 화장품 내 유효 성분 Niacinamide, Caffeic acid, Ferulic acid 3종을 대상으로 피부 투과성 실험을 수행하였다. 그리고 나노버블이 유효성분의 피부 투과성 증진에 효과가 있음을 확인하고자 하였다 [19-21].

2. 미세버블 이론

2.1. 미세버블(Fine bubble) 거동

일반적으로 1~2mm의 직경인 버블은 미세버블(fine bubble)이라고 부르고, 1mm이하인 버블은 마이크로버블 (microbubble, 1~999 μ m)과 나노버

블 (nanobubble, 1~999nm)로 세분화된다[1,3,7]. 나노버블이 마이크로버블, 미세버블과 구분되는 가장 큰 차이점은 액체 내에서의 수명이다. 직경이 큰 미세버블은 큰 부력으로 인해 수면으로 부상해 사라지고, 상대적으로 직경이 작은 마이크로버블은 부상하기도 하지만 자기가압효과로 인해 점점 수축되어 사라지기도 한다. 반면 나노버블은 Stokes의 법칙과 브라운운동에 의해 수면으로 부상하여 사라지지 않는다.

$$V_{bubble} = \frac{2\Delta\rho g}{9\eta} r^2$$

여기에서 $\Delta\rho$ 는 버블과 주변 액체의 밀도차이, g 는 중력 가속도 그리고 η 는 액체의 점성 계수이다. 버블 부상 속도, V_{bubble} 는 반지름, r 의 제곱에 비례하기에 버블의 크기가 작아질수록 더욱 작아진다.

브라운운동(Brownian motion)은 액체에 분산되어있는 작은 입자의 불규칙한 운동을 말한다.

$$V_R = \sqrt{\frac{3K_B T}{M}}$$

여기에서 V_R 은 브라운 운동속도, K_B 는 볼츠만 상수, T 는 절대온도 그리고 M 은 미소입자의 질량이다.

부상 속도는 버블의 크기가 작아질수록 작아지고 브라운 운동속도는 크기가 작아질수록 커진다. 이 두 속도는 버블의 직경이 10 μ m일 때 일치하였으며, 버블의 직경이 10 μ m보다 작아지면 브라운운동 속도가 부상속도보다 커지며 실제로 기포의 부상의 속도도 매우 감소한다. 따라서 나노버블은 액체 내에서 장기간 존재하게 되며, 화장품 원료에 나노버블을 적용 가능하게 된다[1].

2.2. 나노 버블의 안정성

나노 버블의 안정성은 제타전위를 측정함으로써

알 수 있다. 제타 전위의 크기는 콜로이드 계(colloidal system)의 안정성을 가리키는 지표이기 때문이다. 액체 내에 분산되어있는 입자 표면의 전하는 주변 이온분포에 영향을 미쳐 입자표면의 전하와 반대되는 부호의 이온농도를 높인다. 따라서 각 입자 주변에는 전기 이중층(electrical double layer)이 형성된다. 입자 근처의 이온들이 강하게 묶여있는 곳은 고정층(stern layer)이라 하며 그 외의 이온농도가 점차 감소하는 확산층(diffuse layer)이다.

액체 내 분산된 입자들이 강한 음의 제타 전위, 강한 양의 제타 전위를 나타낼 시, 입자들은 척력이 생기며 응집이 억제된다. 그러나 제타 전위의 절대 값이 작을 경우, 서로 가까워지며 응집이 일어나 나노버블은 사라지게 된다. 일반적으로 ± 30 mV가 용액의 안정성을 평가하는 경계가 된다(Table 1).

2.3. 나노 버블의 유효물질 피부투과성 향상 메카니즘

나노 버블은 일정 온도와 압력에서는 안정성을 유지한다. 그러나 외부의 조건 변화에 따라서 불안정성이 증가한다. 외부 조건은 온도, 압력 그리고 물리적 에너지 환경 변화 등이 있다. 뇌과학 원천기술개발 사업 중 뇌혈관 장애 극복 기술 개발 사업 연구에서는 실험쥐에 미세버블을 주입하고 집속초음파를 가했을 경우, 뇌혈관장벽의 뇌경색 유효약물 전달률이 300% 향상되는 것을 보고하고 있다[23]. 이는 미세버블이 초음파와 같은 물리적 에너지 조건 변화를 통해 불안정성을 증가시키고 뇌혈관장벽에 자극을 줘서 유효약물의 투과성이 증가되었다고 분석되었다(Fig. 1(a,b)). 따라서 미세버블은 뇌혈관장벽과 같은 신체의 멤브레인을 자극하는 것으로 분석되며, 특히 미세버블의 불안정성이 증가될 때, 멤브레인의 자극이 증가되고 유효약물의 투과성이 증가되었다. 이러

Table 1. Correlation between solution stability and zeta potential[1]

ζ -potential, mV	용액의 안정성
0 ~ ± 5	빠른 응집
± 10 ~ ± 30	불안정
± 30 ~ ± 40	보통 안정
± 40 ~ ± 60	좋은 안정
± 61 ~	매우 좋은 안정

한 결과는 화장품 내 유효성분을 피부에 투과시키는 데에도 같은 효과가 있을 것으로 예상되며, 본 연구에서는 자체 개발한 화장품 내 유효 성분 3종에 대하여 피부투과성 실험을 진행하였다 [22-27].

3. 실험 및 방법

3.1. 나노버블 제조 방법

나노버블 발생장치의 종류와 원리는 여러 가지가 있다. 주로 일본의 Ejector 타입과 유럽의 Pore membrane, Mechanical agitation, Ultrasonic 등 다양한 방법을 나노버블을 생성 가능하다 (Fig. 2(a)). 본 연구에 사용된 나노버블 발생장치는 기포캡슐레이션 방법을 이용한 장치로 기존의 방법과 비교하여 매우 높은 나노버블 농도(개체수, 50억개 이상/ml)를 생성시킬 수 있으며, 버블 크기 역시 평균 100 nm 이하로 작고 균일하게 생성시킬 수 있다. 이 장치의 나노버블 생성 성능은 기존 수억개/ml를 생성하는 장치보다 월등

히 고농도의 나노버블을 생성시킬 수 있다는 장점이 있다(Fig. 2(b)). 따라서 본 연구에서는 자체 개발한 기포캡슐레이션법 나노버블 발생 장치를 이용하여 화장품(미스트, 스킨, 클린징 워터, 에센스 등)에 적용하였다. 상온, 상압에서 2kg의化妆품을 나노버블 장치에 투입 후, 약 15분 가량 버블링하였다.

3.2. 나노버블 측정 방법

NTA(Nano Tracking Analysis)는 나노입자의 크기분포와 개체수를 확인할 수 있는 분석 기술이다. 레이저 광선이 시료 챔버를 통과할 때, 광선의 경로에 있는 버블은 이 빛을 산란시키고, 이를 비디오 카메라가 장착된 장거리 20배율 현미경을 통해 쉽게 시각화 할 수 있다. 이 카메라는 브라운 운동으로 움직이는 입자를 단위시간당 비디오 파일로 캡처하여, 입자의 초당 이동거리를 계산하고 이를 통해 나노버블의 유체역학적 직경을 계산할 수 있다. 먼전 셀 내에 나노버블수를 주입하고 배율과 초점을 맞춘 후 촬영을 시작한다. 그리고 약 1분에서 3분간 각 3회 촬영을 받

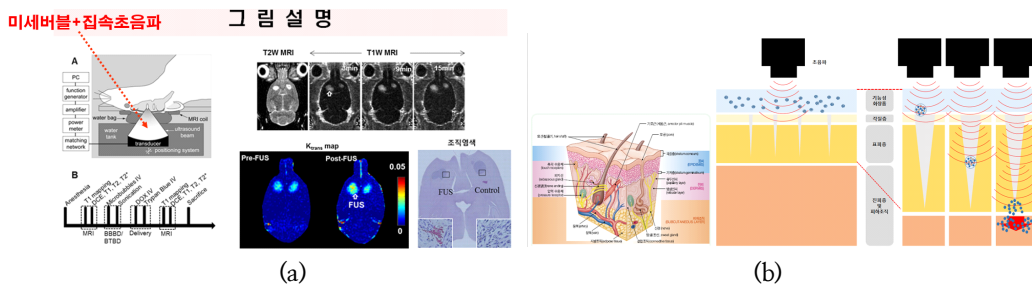


Fig. 1. Mechanism concept diagram of improving skin permeability of microbubbles
(a) Previous research results, (b) Mechanism concept diagram.

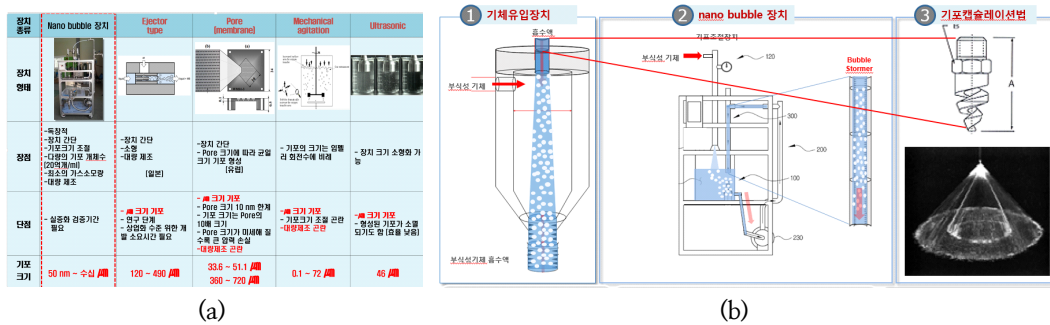


Fig. 2. (a) Type of nanobubble generator and (b) Conceptual diagram of developed nanobubble device.

복하여 나노버블의 개체수와 크기를 측정한다. 본 연구에서는 NTA를 이용하여 나노버블의 입자 크기와 개체 수를 확인하였다(Fig. 3).

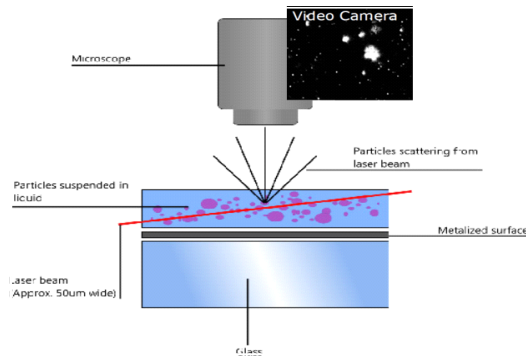


Fig. 3. NTA(Nano Tracking Analysis) concept diagram.

3.3. 피부 투과도 측정 방법

생체의 피부흡수시험방법은 시험물질이 피부를 통과하여 용액저장소로 이동한 양을 측정하는방법으로, 인체 피부 또는 다른 종의 피부를 사용

할 수 있고 시험물질에 대하여 반복 측정이 가능하며 실험동물을 사용하지 않고 노출 조건에 대한 연구가 가능하다. 또한 사용할 수 있는 시험물질의 범위가 넓고, 윤리적 이유로 생체내 시험으로는 평가할 수 없는 피부 손상과 피부 흡수에 대한 관계에 대하여 연구할 수 있는 장점이 있다 [28-31].

Franz cell 시험법은 피부(인공피부, 동물피부 가능) 혹은 피부대용품(실험에 사용된 멤브레인 : Merck millipore 사 Start-M membrane)의 한쪽면에 경피 제제를 도포하거나 붙이고 다른 쪽에는 피부 내 체액의 성분으로 구성되거나 또는 특정 시험법에 따라 제조된 용액(용출액, Media)을 접촉시킴으로써 특정 성분의 투과도(피부)를 측정하는 시험법이다. 실험에 사용된 Merck millipore 사 매뉴얼에 보고된 바와 같이, Start-M membrane은 실제 피부와 피부투과성이 매우 유사한 투과도 양상을 보인다고 보고하고 있다. 이때 용액의 온도는 피부 내 온도와 같은 37°C를 유지하며, 시간대별로 용출액 모두를 채취한 후 농축하여 HPLC를 통하여 함량을 분석하였다 (Fig. 4,5).

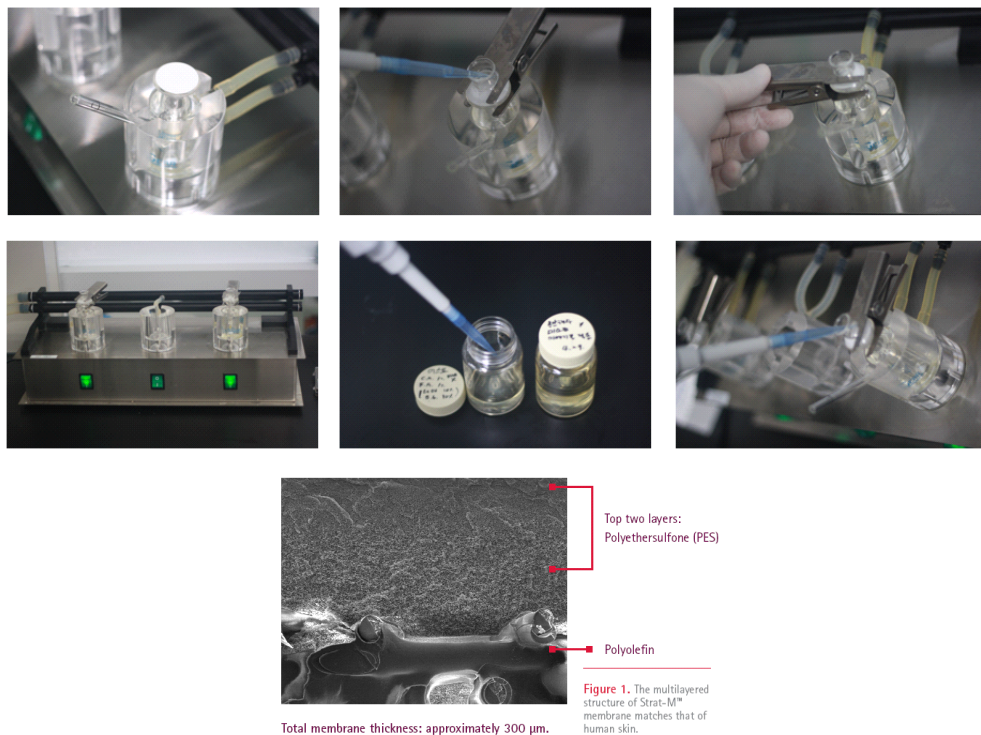


Fig. 4. Transdermal absorption experiment process using Franz Diffusion cell.

본 연구에서는 Franz cell을 이용하여 피부투과성을 간접적인 방법으로 확인하고자 시행하였다. 본 연구에서 사용되는 기능성 유효성분을 직접 피부투과성 실험에 적용하였으며, 사용한 유효성분은 Niacinamide, Caffeic acid, Ferulic acid로 각각의 성분을 미스트에 적용하여 분석을 진행하였다. Franz cell을 이용하여 투과도 테스트 실험의 경우 투과되는 양이 미량으로 HPLC 분석을 위해서 각 시간별로 진행된 모든 시료들을 회수하여 농축 후 분석을 진행하였다. 샘플은 Just mist, 초미세기포 함유 mist 각 50ml 준비하고, 시간 2, 4, 8, 12, 16시간에서의 유효성분은 Niacinamide(1.6%), Caffeic acid(1%), Ferulic acid(1%)의 함량을 측정하였다.



Fig. 5. Analytical sample concentration and HPLC analysis.

4. 결과 및 고찰

4.1. 기포캡슐레이션법 나노버블장치를 이용한 나노버블 생성 결과

기포캡슐레이션법 나노버블장치를 이용한 결과 나노버블 개체수는 54.0억개/ml, 버블 크기는 85.6nm로 분석되었다. 본 결과는 일반적으로 알려진 나노버블 개체수 수억개/ml, 나노버블의 크기 200~300nm보다 월등히 높은 개체수와 작은 버블을 형성하였음을 알 수 있다(Fig. 6). 버블의 개체수와 크기는 유효물질의 피부투과성 향상과 밀접한 관련이 있기 때문에 높은 개체수와 안정된 크기의 나노버블 생성은 매우 중요한 요소이다. 나노버블을 이용한 유효물질의 피부투과성 향상 연구는 현재 연구 초기 단계이며, 본 연구에서는 나노버블이 함유된 화장품 내 유효물질 3종에 대하여 피부투과성이 증가되는가를 확인하기 위하여 진행되었으며, 본 나노버블이 함유된 화장품 성분을 Franz cell 실험에 사용하였다.

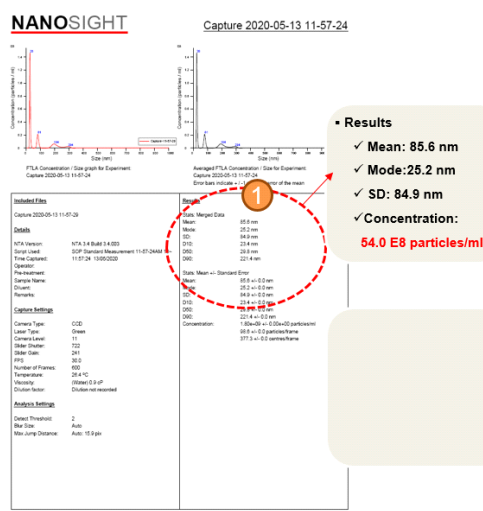


Fig. 6. NTA(Nano Tracking Analyzer) Nano bubble analysis result.

4.2. 피부투과성 향상 결과

Table 2는 초미세기포 함유 기능성 미스트의 피부투과성 실험 조건 및 결과를 나타내고 있다. 실험군과 대조군은 초미세기포의 함유 유무로 총 12시간에 걸쳐 실험을 진행하였다. Niacinamide의 경우, 2시간 경과시 초미세기포 함유 시료에서 대조군 100% 대비, 105.6% 투과량 증가가 확인되었으며, 8시간 경과시 147.8%로 가장 높게 나타났다. 12시간에서는 점차 감소하여 115.2%의 투과량 증가가 확인되었다. Caffeic acid의 경우 2시간 경과시 투과도가 거의 없었으며, 4시간에 170.1%, 8시간 경과시 249.6% 투과도 증가가 나타났다. 이후 점차 감소하여 12시간 경과시 209.6%의 투과량 증가가 확인되었다.

Ferulic acid의 경우 2시간 경과시 투과도가 거의 없었으며, 4시간 경과시 147.3%, 8시간 경과시 170.2% 투과도 증가를 보였으며 12시간 경과시 190.6% 투과도 증가를 보였다. Ferulic acid는 Caffeic acid와 유사한 투과도 증가 패턴을 보였다(Table 3, Fig. 7). Niacinamide는 Ferulic acid, Caffeic acid와 달리 2시간 경과시부터 투과성을 확인할 수 있었으며, 대조군 대비 투과도 증가가 일어나기 시작하였다.

그 이유는 Niacinamide의 분자량에 기인한 것으로 분석되었다. Niacinamide의 분자량은 122.12464 g/mol이며, Ferulic acid, Caffeic acid의 분자량 180.16 g/mol, 194.18 g/mol에 비하

여 상대적으로 작았다. 일반적으로 분자량과 분자 크기가 크면 피부투과성이 감소하는 경향을 가진다. 그리고 분자량이 500 g/mol보다 더 클 경우, 실제 피부투과성은 현저히 감소한다고 보고되고 있다. 또한 실험에 사용된 Start-M membrane은 피부의 특성을 고려하여 만든 인공피부라서 수용성 층과 비수용성 층으로 구성되어 있고, 물질 투과는 멤브레인에 존재하는 pore를 통해 이루어지기 때문에 pore를 통과할 수 있는 분자량의 크기가 우선 중요하고 그리고 막의 친수성과 소수성 특징으로 인한 투과성 증감의 요인이 된다고 알려져 있다[32]. 나노버블 미함유의 대조군 Niacinamide는 Ferulic acid, Caffeic acid에 비하여 시간에 따른 투과량이 큰 것을 확인 할 수 있었다. 2시간 기준, Niacinamide는 1.8 mg 투과되었으며, Ferulic acid, Caffeic acid는 거의 투과되지 않았다. 4시간 기준, Niacinamide는 3.1 mg 투과되었으며, Ferulic acid, Caffeic는 1.07 mg, 1.12mg 투과되어 Niacinamide의 투과성이 컸다. 8시간 기준, Niacinamide는 4.6 mg 투과되었으며, Ferulic acid, Caffeic acid는 1.21 mg, 1.31

mg 투과되어 Niacinamide의 투과성이 컸다. 12시간 기준, Niacinamide는 7.9 mg 투과되었으며, Ferulic acid, Caffeic acid는 4.25 mg, 3.95 mg 투과되어 Niacinamide의 투과성이 컸다. 따라서 본 실험 결과에서 보는 바와 같이, 분자량이 작을수록 피부투과성은 증대되는 경향성이 있다는 것을 확인할 수 있었다. 그러나 나노버블이 함유된 시료에서는 12시간 기준, Niacinamide는 9.1 mg 투과되었으며, Ferulic acid, Caffeic acid는 8.91 mg, 7.53 mg 투과되어 Niacinamide와 Ferulic acid, Caffeic acid의 투과성 차이가 현저히 줄어들었다.

이 결과는 나노버블이 유효물질의 투과성 증가에 직접적인 영향을 미치는 것을 확인 할 수 있었다. 그리고 Niacinamide의 경우 8시간에서 147.8%, Caffeic acid는 8시간에서 249.6%, Ferulic acid는 12시간에서 190.6% 투과성 증가를 확인하였다. 유효물질 종류에 따라서 나노버블에 의한 최대 투과성 증가 비율은 약간의 차이를 보였지만 세 유효물질 모두 뚜렷한 투과성 증가를 보였다.

Table 2. Skin permeability test conditions and results of functional mist containing Niacinamide, Caffeic acid, Ferulic acid

	Time(hr)	2	4	8	12
Niacinamide	without nanobubble(mg)	1.8	3.1	4.6	7.9
	with nanobubble(mg)	1.9	3.6	6.8	9.1
Caffeic acid	without nanobubble(mg)	0	1.07	1.21	4.25
	with nanobubble(mg)	0	1.82	3.02	8.91
Ferulic acid	without nanobubble(mg)	0	1.12	1.31	3.95
	with nanobubble(mg)	0	1.65	2.23	7.53

Table 3. Skin permeability test results of functional mist containing Niacinamide, Caffeic acid, Ferulic acid

	Time(hr)	2	4	8	12
Niacinamide		105.6	116.1	147.8	115.2
Caffeic acid		0	170.1	249.6	209.6
Ferulic acid		0	147.3	170.2	190.6

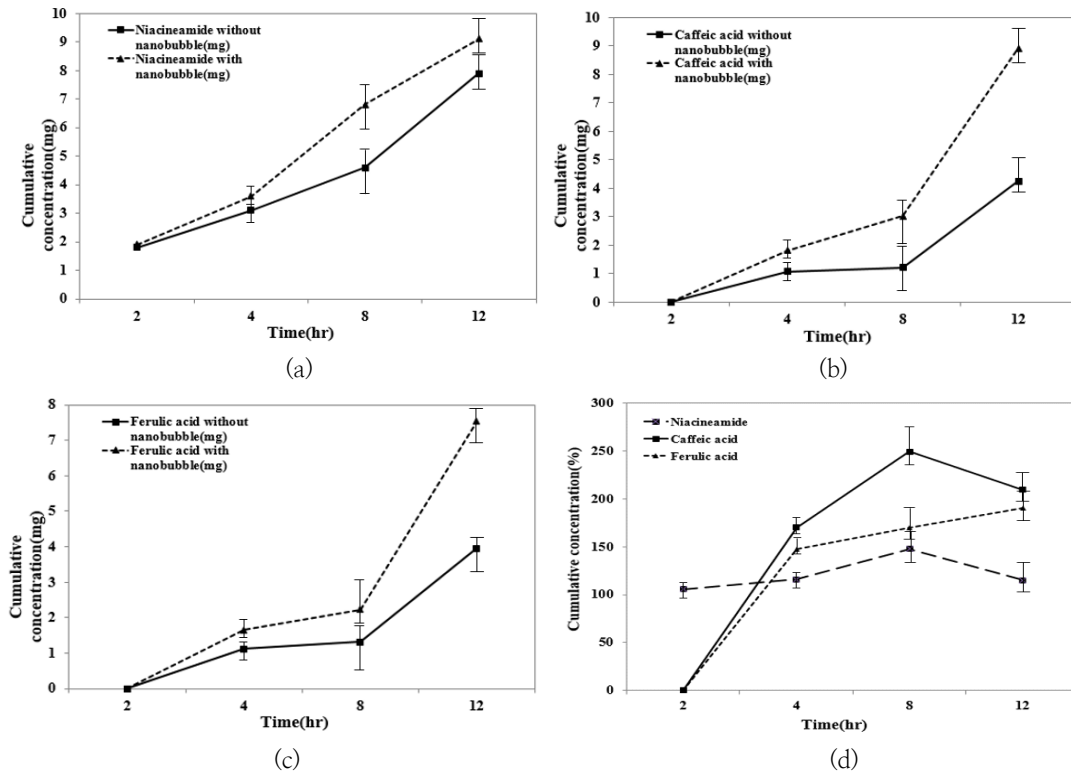


Fig. 7. Skin permeability test results of functional mist containing (a) Niacinamide, (b) Caffeic acid, (c) Ferulic acid and (d) results of skin permeability improvement rate (%).

본 연구 결과를 바탕으로 실제 기능성 물질의 피부투과성에 대하여 나노버블이 투과도에 긍정적인 영향을 주고 있음을 확인할 수 있었다. 특히 수용성이며 용해도가 큰 Niacinamide(용해도 50000 mg/L)와 같은 물질일수록 투과도가 높게 나타났다. 그러나 빠르게 투과하는 반면에 나노버블의 영향이 다소 감소하는 경향이 나타났다. Caffeic acid와 Ferulic acid의 경우 동일한 시간에 투과량은 적으나 나노버블의 투과성 증가에 대한 긍정적인 효과가 Niacinamide에 비해 뚜렷하게 나타났다.

본 연구 결과를 통하여 유효물질 종류, 나노버블의 개체수 등에 따른 나노버블의 투과성 증가 패턴에 대한 연구가 필요할 것으로 판단되며, 이는 화장품 분야뿐만 아니라 뇌종양과 같은 의약품 투과성에 관련된 분야 등 나노버블 기법에 의한 투과성 향상에 적용 가능한 분야에 연구 성과 및 산업적 파급효과를 기대할 수 있을 것으로 사료된다.

5. 결론

본 연구에서는 기포캡슐레이션기법을 이용하여 나노버블을 생성하였고 생성된 나노버블을 기능성 화장품에 적용하여 화장품 내 유효물질 3종에 대하여 피부투과성 증가 가능성을 확인하고자 하였다. 이에 따른 결과는 다음과 같다.

1. 기존의 피부투과성 증가 연구 기법과 차별화된 친환경 경피흡수 증가 기법을 개발하였다.
2. 나노버블이 유효물질의 피부투과성에 어떤 효과를 나타내는지 확인하였으며, 피부투과성 증가에 영향을 미치는 것을 확인하였다.
3. 유효물질의 분자량이 작을수록 피부투과성은 증대되는 경향성이 있다는 것을 확인할 수 있었다.

4. Niacinamide의 경우 8시간에서 147.8%, Caffeic acid는 8시간에서 249.6%, Ferulic acid는 12시간에서 190.6% 최대 투과성 증가를 확인하였으며, 유효물질 종류에 따라서 나노버블에 의한 최대 투과성 증가 비율은 약간의 차이를 보였지만 세 유효물질 모두 뚜렷한 투과성 증가를 보였다.
5. 본 연구 결과를 통하여 화장품 분야뿐만 아니라 뇌종양과 같은 의약품 투과성에 관련된 분야 등 나노버블 기법에 의한 투과성 향상에 적용 가능한 분야에 연구 성과 및 산업적 파급효과를 기대할 수 있을 것이다.

감사의 글

본 연구는 2018년도 산업부 한국산업기술진흥원 재원으로 광역협력권산업육성사업(지역주도형 R&D)의 지원을 받아 수행되었음(P0006141).

References

1. J. M. Lee, S. J. Lee, M. H. Park, "Fine Bubble Technology", *Polymer Science and Technology*, Vol.29, No.6 pp. 438-444, (2018).
2. H. J. Kwon, S. R. Han, N. S. Jung, "The Influence of Skin surface temperature on Transdermal Absorption of Active Substances and Changes in Skin Condition", *Journal of the Korean Applied Science and Technology*, Vol.36, No.1 pp. 299-304, (2019).
3. J. S. Kang, H. N. La, S. U. Bak, H. J. Eom, B. K. Lee, H. J. Shin, "Development of Dermal Transduction Epidermal Growth Factor (EGF) Using A Skin Penetrating Functional Peptide", *Journal of Society of Cosmetic Scientists of Korea*, Vol.45, No.2 pp. 175-184, (2019).
4. M. Sachaa, L. Fauconb, E. Hamonc, I. Lyc, E. Haltner-Ukomadua, 2019, "Ex vivo transdermal absorption of a liposome formulation of diclofenac", *Biomedicine & Pharmacotherapy*, Vol.111, pp. 785-790, (2019).
5. M. Yoshida, S. Uchida, Y. Kashiwagura, S. Tanaka, R. Matsui, N. Namiki, "Evaluation of in Vitro and in Vivo Transdermal Absorption of Solifenacin Succinate", *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, Vol.67, No.11 pp. 1225-1231, (2019).
6. S. I. Park, G. M. An, M. G. Kim, S. H. Heo, M. S. Shin, "Enhancement of Skin Permeation of Wrinkle Improvement Peptides GHKs Using Liposomes Containing Skin Penetrating Peptides", *Journal of the Korean Applied Science and Technology*, Vol.36, No.3 pp. 853-865, (2019).
7. Q. Yu, "Enhanced transdermal delivery of meloxicam by nanocrystals: Preparation, in vitro and in vivo evaluation", *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, Vol.13, No.6 pp. 518-526, (2018).
8. Y. K. Cha, Y. D. Cho, W. G. Cho, S. Y. Byun, "Studies on skin whitening efficacy and skin permeation using O/W Nanoemulsion system with Resorcinol Dipentyl Ether", *Journal of The Korean Oil Chemists Society*, Vol.34, No.2 pp. 225-235, (2017).
9. E. Ghasemian, B. Rezaeian, S. Alaei, A. Vatanara1, V. Ramezani, "Optimization of Cefixime Nanosuspension to Improve Drug Dissolution", *Pharmaceutical Sciences*, Vol.21, No.1 pp. 136-144, (2015).
10. G. Shete, "Stabilizers used in nanocrystal based drug delivery system", *Journal of Excipients and Food Chemicals*, Vol.5, No.4 pp. 184-209, (2014).
11. J. Chen, W. L. Lu, W. Gu, S. S. Lu, Z. P. Chen, B. C. Cai, and X. X. Yang, "Drug-in-cyclodextrin-in liposomes: a promising delivery system for hydrophobic drugs", *Expert Opinion on Drug Delivery*, Vol.11, No.4 pp. 565-577, (2014).
12. S. B. Han, S. S. Kwon, Y. M. Jeong, B. J. Kong, E. R. Yu, S. N. Park, "Physical

- characterizations and in vitro skin permeation of elastic liposomes for transdermal delivery of Polygonum aviculare L. extract”, *Polymer (Korea)*, Vol.38, No.6 pp. 694–701, (2014).
13. S. J. Kim, S. S. Kwon, S. H. Jeon, E. R. Yu, S. N. Park, “Enhanced skin delivery of liquiritigenin and liquiritin-loaded liposome-in-hydrogel complex system”, *International Journal of Cosmetic Science*, Vol.36, No.6 pp. 553, (2014).
 14. N. J. Kim, E. H. Oh, H. S. Suh, K. B. Chung, C. H. Yoon, “Characteristics of Percutaneous Absorption of Phthalate as Plasticizer”, *Journal of the Korean Society for Environmental Analysis*, Vol.16, No.1 pp. 35–41, (2013)
 15. M. S. Lim, M. A. Pack and S. N. Pack, “Preparation of Nano-emulsion Containing Polygonum aviculare Extract for Enhanced Transdermal Delivery”, *Applied chemistry for engineering*, Vol.23, No.2 pp. 222–227, (2012).
 16. S. N. Park, M. S. Lim, M. A. Park, S. S. Kwon, S. B. Han, “Transdermal Delivery of Quercetin Using Elastic Liposomes: Preparation, Characterization and In Vitro Skin Permeation Study”, *Polymer (Korea)*, Vol.36, No.6 pp. 705–711, (2012).
 17. I. D. Kim, R. H. Kwon, Y. Y. Heo, H. J. Jung, H. Y. Kang, B. J. Ha, “Supercritical extraction of oriental herb: Anti-aging and antiwrinkles effects”, *Korean Journal of Microbiology and Biotechnology*, Vol.23, No.6 pp. 529–534, (2008).
 18. W. Liu, D. Sun, C. Li, Q. Liu and J. Xu, “Formation and stability of paffin oil-in-water nano-emulsions prepared by the emulsion inversion point method”, *Journal of Colloid and Interface Science*, Vol.303, No.2 pp. 557–563, (2006).
 19. Y. Xie, Z. Chen, R. Su, Y. Li, J. Qi, W. Wu, Y. Lu, “Preparation and Optimization of Amorphous Ursodeoxycholic Acid Nano-suspensions by Nanoprecipitation based on Acid-base Neutralization for Enhanced Dissolution”, *Current Drug Delivery*, Vol.14, No.4 pp. 483–491, (2017).
 20. M. Fathi, M. Mirlohi, J. Varshosaz, G. Madani, “Novel caffeic acid nanocarrier: production, characterization, and release modeling”, *Journal of Nanomaterials*, Vol.2013, pp. 1–9, (2013).
 21. C. K. Zhoh, K. Y. Lee, D. N. Kim, “The Influences of Fatty Alcohol and Fatty Acid on Rheological Properties of O/W Emulsion”, *Journal of Society of Cosmetic Scientists of Korea*, Vol.35, No.2 pp. 103–110, (2009).
 22. V. Patel, O. P. Sharma, T. Mehta, “Nanocrystal: a novel approach to overcome skin barriers for improved topical drug delivery”, *Expert Opinion on Drug Delivery*, Vol.15, No.4 pp. 351–368, (2018).
 23. J. Park, M. Aryal, N. Vykhodtseva, Y. Z. Zhang, N. McDannold, “Evaluation of permeability, doxorubicin delivery, and drug retention in a rat brain tumor model after ultrasound-induced blood-tumor barrier disruption”, *Journal of Controlled Release*, Vol.250, pp. 77–85, (2017).
 24. K. Cheung, T. Han, D. B. Das, “Effect of force of microneedle insertion on the permeability of insulin in skin”, *Journal of Diabetes Science and Technology*, Vol.8, No.3 pp. 444–52, (2014).
 25. J. Y. Chung, H. S. Han, “The Recent Trend of Percutaneous Absorption Used in Cosmetics”, *Asian Journal of Beauty and Cosmetology*, Vol.12, No.5 pp. 597–605, (2014).
 26. K. Fuhrmann, M. A. Gauthier, J. C. Leroux, “Targeting of Injectable Drug Nanocrystals”, *Molecular Pharmaceutics*, Vol.11, No.6 pp. 1762–1771, (2014).
 27. J. P. Moschwitz, “Drug nanocrystals in the commercial pharmaceutical development process”, *International Journal of Pharmaceutics*, Vol.453, No.1 pp. 142–156, (2013).

28. S. I. Park, G. M. An, M. G. Kim, S. H. Heo, M. S. Shin, "Enhancement of Skin Permeation of Anti-wrinkle Peptide GHKs Using Cell Penetrating Peptides", *Korean Chemical Engineering Research*, Vol.58, No.1 pp. 29-35, (2020).
29. G. M. An, S. I. Park, M. G. Kim, S. H. Heo, M. S. Shin, "Skin Permeability of Petroselinum Crispum Extract Using Polymer Micelles and Epidermal Penetration Peptide", *Journal of Society of Cosmetic Scientists of Korea*, Vol.45, No.3 pp. 265-275, (2019).
30. C. Williams, B. W. Barry, "Penetration enhancers", *Advanced Drug Delivery Reviews*, Vol. 56, No.5 pp. 603-618, (2004).
31. R. Jantharaprapap, G. Stagni, "Effects of penetration enhancers on in vitro permeability of meloxicam gels", *International Journal of Pharmaceutics*, Vol.343, No.1 pp. 26-33, (2007).
32. T. Uchida, W. R. Kadhum, S. Kanai, H. Todo, T. Oshizaka, K. Sugibayashi, "Prediction of skin permeation by chemical compounds using the artificial membrane, Strat-M™", *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, Vol.67, pp. 113-118, (2015).