

감초 플라보노이드 Liquiritin 및 Liquiritigenin을 담지한 피부전달체인 셀룰로오스 다공성 하이드로젤 제형 개발

김수지 · 권순식 · 유은령 · 박수남[†]

서울과학기술대학교 에너지바이오대학 정밀화학과, 화장품종합기술연구소
(2014년 3월 28일 접수, 2014년 5월 3일 수정, 2014년 7월 25일 채택)

Development of Porous Cellulose Hydrogel for Enhanced Transdermal Delivery of Liquiritin and Liquiritigenin as Licorice Flavonoids

Su Ji Kim, Soon Sik Kwon, Eun Ryeong Yu, and Soo Nam Park[†]

Department of Fine Chemistry, Cosmetic R&D Center, College of Energy and Biotechnology,
Soeul National University of Science and Technology, 232 Gongneung-ro, Nowon-gu, Seoul 137-743, Korea
(Received March 28, 2014; Revised May 3, 2014; Accepted July 25, 2014)

초록: 한약재로 널리 사용되는 감초는 항산화/항염증 등의 작용을 나타내는 배당체 liquiritin 및 그 아글리콘인 liquiritigenin과 같은 플라보노이드를 함유하고 있다. 본 연구에서는 피부 전달체로 이들 플라보노이드를 함유하는 하이드로젤을 제조하고 그 특성과 피부 투과능을 조사하였다. 셀룰로오스와 NaOH/urea(1~10%) 용액 및 가교제로서 에피클로로하이드린을 사용하여 셀룰로오스 다공성 하이드로젤을 제조하였다. Liquiritin 및 liquiritigenin 담지를 위한 최적의 하이드로젤은 셀룰로오스 용해를 위해 사용된 1~10%의 우레아 농도 중 6% 우레아 용액에서 제조된 하이드로젤이 동적 점탄성 및 수분 흡수능이 가장 우수한 것으로 나타났다. SEM으로 관찰한 결과, 제조된 하이드로젤의 단면은 다공성을 나타내었다. Franz diffusion cell을 이용한 *in vitro* 피부투과 실험 결과, 감초 플라보노이드 함유 하이드로젤은 대조군보다 더 높은 피부 투과능을 나타내었다. 이상의 결과들은 셀룰로오스 다공성 하이드로젤이 감초 플라보노이드의 경피 전달에 있어 효율적인 피부 전달체로 이용 가능성이 있음을 시사한다.

Abstract: Licorice, widely used as a herbal medicine, has flavonoids such as liquiritin and its aglycone, liquiritigenin that show anti-oxidant and anti-inflammatory properties. Licorice flavonoid-loaded cellulose hydrogels were prepared as carriers for skin drug delivery, and their properties were investigated. The porous cellulose hydrogel was made by reacting cellulose with epichlorohydrin as a cross-linking agent in NaOH/urea(1~10%) solutions. Through studies on the rheological properties and water uptake of the hydrogel, a NaOH/urea(6%) solution was established as being optimum for the synthesis of the cellulose hydrogel containing liquiritin and liquiritigenin. Scanning electron microscopy (SEM) observations of a cross-section of the prepared hydrogel indicated its porosity. In particular, in skin permeation experiments using a Franz diffusion cell, hydrogel containing the licorice flavonoids showed remarkable transdermal permeation compared to the control group. These results indicate that porous cellulose hydrogel is a potential drug delivery system to enhance the skin permeation of licorice flavonoids.

Keywords: liquiritin, liquiritigenin, cellulose, hydrogel, drug delivery system.

서 론

하이드로젤은 3차원 망상구조로 다량의 수분을 보유할 수 있으며 물에는 용해되지 않는 친수성 고분자이다. 이러한 특성으로 소프트 렌즈, 인공근육과 같은 생체재료로서 뿐만 아니라 약물 전달체 등의 의학학적 분야까지 광범위한 산업에

서 응용되고 있다.^{1,4}

하이드로젤 제조에 사용되는 생체 친화성 고분자 재료로는 셀룰로오스, 키토산, 히알루론산 및 콜라겐 등의 천연 고분자들이 있다. 이들 중 셀룰로오스는 환경 친화적이며 높은 생분해성과 낮은 독성으로 인해 하이드로젤 제조에 가장 일반적으로 사용된다. 또한 셀룰로오스로 제조된 하이드로젤은 특유의 다공성 구조로 인하여 단시간 내에 약물의 흡수가 가능하기 때문에 약물전달 시스템으로 사용하기에도 적합하다. 하지만, 하이드로젤 제조시 셀룰로오스는 분자 내 높은 수소

[†]To whom correspondence should be addressed.
E-mail: snpark@seoultech.ac.kr

결함으로 인해 물이나 유기 용매에 잘 녹지 않는 단점이 있어 셀룰로오스의 용해를 위한 다양한 시도들이 이루어지고 있다.^{5,9}

피부 광노화의 가장 큰 원인으로는 태양광선, 특히 자외선에 의한 노출을 들 수 있다. 자외선에 노출되면 피부에는 활성산소종(reactive oxygen species, ROS)이 생성된다. ROS는 매우 큰 반응성으로 인해 일차적으로 피부 항산화제를 파괴시키고 이어서 세포 구성 성분인 지질, 단백질 및 DNA를 산화시킬 뿐만 아니라, 콜라겐, 엘라스틴 및 글라이코사미노글리칸 등 세포의 간지질 성분들의 사슬절단 및 비정상적인 교차결합 등을 일으켜 피부 노화를 가속화시킨다. 하지만, 피부에는 이러한 산화적 스트레스로부터 생체를 보호하기 위해 항산화제들로 구성된 항산화 방어망이 구축되어 있다. 이들 항산화제로는 superoxide dismutase(SOD), catalase 및 glutathione peroxidase 등과 같은 효소적 항산화제와 vitamin C, vitamin E, 플라보노이드 등의 비효소적 항산화제들이 서로 상호보완적으로 항산화방어 네트워크를 형성하고 있다. 과잉의 활성산소가 생성되면 활성산소/항산화제 균형은 붕괴되고 생체 구성 성분의 산화로 이어진다.¹⁰⁻¹² 따라서 체내 항산화방어 시스템을 보완하여 재구축할 수 있도록 추가적으로 항산화제의 보충이 이루어져야 한다.

감초는 한국, 중국 및 일본에서 한약재로 널리 이용되고 있는 약용식물로서 항염, 항균 및 항산화 등의 다양한 약리학적 특성을 가지고 있다. 이러한 약리작용을 나타내는 주 성분으로 liguiritigenin 및 liguiritin과 같은 감초 플라보노이드가 보고되었다.^{13,14} 하지만, 이러한 우수한 활성에도 불구하고 열과 빛에 대한 불안정성, 물에 대한 난용성 등으로 인하여 제제화 및 실질적으로 피부에 전달하여 효능을 얻는 데는 어려움이 있다.^{15,16}

피부는 우리의 몸을 덮고 있는 가장 외부의 막으로써 유해 환경으로부터 체내를 보호하고 항상성을 유지하는데 중요한 역할을 하고 있다.¹⁷ 그 중 가장 바깥층인 각질층은 외부물질들의 침입에 대한 효과적인 방어망 역할을 한다. 하지만, 역으로 경피를 통한 약물전달에 있어서는 효과적인 침투를 어렵게 한다. 따라서 피부노화의 지연 및 방지를 위한 기능성 소재의 효율적 피부 침투는 매우 중요하며 이를 위한 효능 물질의 피부전달시스템 개발이 요구되고 있다.¹⁸

본 연구에서는 항산화 및 피부 세포 보호활성이 있는 감초 플라보노이드의 피부 투과율을 높이고자 이를 효율적으로 포집 및 방출할 수 있는 시스템으로써 셀룰로오스 다공성 하이드로젤을 제조하였다. 또한 제조 조건에 따른 하이드로젤의 물리·화학적 특성, 포집률, 형태 관찰 및 Franz diffusion cell을 이용한 플라보노이드의 피부 투과능을 평가하였다. 이러한 연구를 통해 피부 항산화 방어 시스템 구축에 적합한 감초 플라보노이드를 효과적으로 담지할 수 있는 피부 전달체로서 셀룰로오스 다공성 하이드로젤의 이용 가능성을 알아보

고자 하였다.

실 험

기기 및 시약. 셀룰로오스(microcrystalline, powder), (\pm)-epichlorohydrin($\geq 99.0\%$), 우레아 (urea), NaOH, liguiritin, liguiritigenin, $\text{Na}_2\text{H}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ 그리고 1,3-butylene glycol, 에탄올(EtOH) 등의 각종 용매는 시판 특급 시약을 정제 없이 사용하였다.

하이드로젤 제조를 위한 교반기는 HSD 120-03P(Misung Scientific Co., Ltd, Korea) 모델을 사용하였다. 하이드로젤의 점탄성 측정에는 TA rheometer(Discovery HR-1, USA), 팽윤력 측정에는 항온수조기 Eyela water bath SB-5 NTT-2000(Japan)을 사용하였다. 기공 크기 측정에는 Thermo (USA)사의 9801A-IUPS-SN 모델인 SEM을 사용하였다. 플라보노이드의 함량 측정에는 Shimadzu(Japan)사의 HPLC를 이용하였다. 피부 투과 실험에 사용한 Franz diffusion cell은 PermeGear(USA)사의 9 mm Franz diffusion cell(receptor volume 5 mL)과 V6A Stirrer를 사용하였다.

Urea 함량에 따른 셀룰로오스 하이드로젤 제조. 셀룰로오스 하이드로젤 제조방법은 저자들이 보고한 바 있는 선행 연구에서 제시한 방법을 일부 변형하여 사용하였다.¹⁹ 셀룰로오스의 용해도를 높이기 위해 조건별 우레아 농도(1~10%)를 9% NaOH 수용액에 녹였다. 이 urea/NaOH 수용액 20 mL에 셀룰로오스 분말을 분산시킨 후 -10 °C에서 24시간 동안 동결시켰다. 동결된 셀룰로오스 용액을 실온에서 1시간 동안 해동시킨 후 (\pm)-epichlorohydrin(ECH) 용액을 drop-wise 방식으로 첨가한 후 1시간 동안 상온에서 교반시켰다. 이때 반응 용액중의 셀룰로오스와 ECH의 농도는 각각 2%와 12%이다. 그 다음 마그네틱 바를 제거한 후 45~50 °C에서 12시간 동안 가교 반응을 진행하였다. 반응 종료 후 형성된 셀룰로오스 하이드로젤에 남은 NaOH 용액과 형성된 염 등을 제거하기 위해서 과량의 증류수를 이용하여 세척하였다. 세척을 마친 시료는 동결건조기에 보관하면서 실험에 이용하였다.

동적 점탄성 측정. 우레아의 함량을 달리하여 제조한 10가지 셀룰로오스 하이드로젤의 점탄성 특성을 알아보기 위해 고분자 물질의 유변물성 측정 기기인 rheometer를 이용하였다. 각속도(angular frequency) 변화에 따른 1~10%까지의 우레아 농도에 따른 셀룰로오스 하이드로젤의 G' (저장탄성률)과 $\tan(\delta)$ (손실탄성률/저장탄성률) 측정은 하이드로젤 제조 24시간 후, 25 °C로 설정된 TA rheometer의 parallel plate system(직경: 40 mm, gap: 500 μm)을 사용하여 3%의 변형률 및 1.0 Hz의 조건 아래에서 진행하였다.

제조 조건에 따른 셀룰로오스 하이드로젤의 수분 흡수능 (Water Uptake) 측정. 3차원 망상구조를 지닌 하이드로젤은 다량의 물을 단시간 내 흡수하여 팽윤하는 성질을 지닌다. 이

러한 수분 흡수능은 하이드로젤의 가장 큰 특징 중 하나로, 물질의 포집능 및 방출능에 있어 중요한 요소로 작용한다. 수분 흡수도는 1~10%까지의 모든 우레아 농도에 따른 하이드로젤 제형에 대해 비교평가하였다. 건조된 하이드로젤 0.1 g을 리포솜 용액 5 mL에 넣고 37 °C에서 24시간 동안 팽윤시켰다. 시료는 표면에 남아있는 용액을 정해놓은 시간마다 주기적으로 제거한 다음 무게를 측정하였다. 수분 흡수도는 식 (1)로 계산하였다.

$$\text{Water uptake degree} = \frac{H_s - H_d}{H_d} \times 100(\%) \quad (1)$$

H_d 건조된 하이드로젤 중량 (g), H_s 팽윤된 하이드로젤 중량 (g).

Scanning Electron Microscope(SEM) 측정. 위의 동적 점탄성 및 수분흡수능 측정 후 선정된 최적의 하이드로젤 조건으로 셀룰로오스-다공성 하이드로젤의 형태를 분석하기 위해 주사전자 현미경(SEM)을 사용하였다. 제조된 하이드로젤은 -80 °C에서 동결 건조시켰으며, 측정 전 전도도를 부여하기 위해 시료 표면에 금 코팅을 하였다. SEM 관찰 시 배율은 50~200 정도로 하여 젤의 표면 및 단면을 살펴보았다.

셀룰로오스 하이드로젤 내 물질 포집 효율 측정. 포집 효율을 측정하기 위해 셀룰로오스 하이드로젤 0.1 g을 20% 1,3-BG/PB 용액 5 mL에 넣고 37 °C에서 24시간 동안 팽윤시켰다. 20% 1,3-BG/PB(1,3-butylene glycol/phosphate buffer) 용액 중 liquiritin 및 liquiritigenin의 농도는 500 μM이다. Liquiritin 및 liquiritigenin의 포집 효율 측정을 위해 포집 후 남아있는 PB 용액과 포집 전 PB 용액을 각각 HPLC로 정량하였다.

셀룰로오스 하이드로젤 격자 구조에 포집된 liquiritin 및 liquiritigenin의 농도는 식 (2)를 사용하여 계산하였다.

$$IE = \frac{v_1 c_1 - v_2 c_2}{v_1 c_1} \times 100(\%) \quad (2)$$

IE 포집 효율(incorporating efficiency), v_1 포집 전 용액의 부피(mL), c_1 물질의 초기 농도(μg/mL), v_2 포집 후 남아있는 용액의 부피(mL), c_2 포집 후 남아있는 물질의 농도(μg/mL).

In Vitro 피부 투과 실험. Liquiritigenin 또는 liquiritin 500 μM을 담지한 하이드로젤의 피부 흡수능을 확인하기 위해 Franz diffusion cell을 이용하여 24시간 동안 피부 투과 실험을 진행하였다. 피부 투과 실험에 사용한 피부는 8주령 암컷 ICR hairy mouse의 등에서 적출하여 사용하였으며, 적출한 피부는 피하지방과 조직을 제거한 후 사용하였다. 피부는 각질층이 위로 향하도록 하여 donor와 receptor phase 사이에 고정시켰다. Receptor phase는 HCO-40:EtOH:PBS를 각각 2:20:78(w/w/w%)의 비로 제조하여 사용하였으며, chamber에 receptor phase 5 mL를 투여한 뒤 교반속도는 150 rpm으로 24

시간 동안 일정하게 교반시켰다. 실험이 진행되는 동안 항온 수조를 이용해 cell 온도를 37.0±0.5 °C로 유지하였다.

대조군으로는 PB(phosphate buffer, pH 7.4) 용액과 20% 1,3-BG/PB에 동일 농도의 liquiritigenin과 liquiritin을 각각 녹인 시료를 사용하였다. 각각의 시료 0.2 mL를 donor를 통해 경표피 표면에 가한 후 24시간 후 0.5 mL의 receptor phase를 sampling port를 통하여 채취하였다. 채취한 시료는 HPLC를 이용하여 liquiritigenin과 liquiritin을 정량하였다. 24시간 후 각질층과 피부에 남아있는 liquiritigenin과 liquiritin의 양을 측정하기 위해 쥐의 피부를 phosphate buffer saline(pH 7.4) (PBS)으로 3회 세척하였다. 세척 후 각질층에 tape stripping 법을 3회 실시하였고, tape와 남은 피부를 세척하여 각각 10 mL의 EtOH에 넣고 초음파 세척기를 이용하여 liquiritigenin과 liquiritin을 추출하였다. 이렇게 얻어진 시료 속 liquiritigenin과 liquiritin은 HPLC로 정량하였다.

결과 및 토론

제조 조건에 따른 하이드로젤의 점탄성 특성. 셀룰로오스는 자연계에 풍부하게 존재하는 천연고분자이지만 물이나 유기 용매 등에 잘 용해되지 않아 사용하는 데에는 한계점이 있다. 이에 따라 셀룰로오스의 용해도 개선과 관련된 연구가 많이 진행되어 왔다.

Figure 1(a)은 1~10%까지 우레아 농도를 다르게 하여 셀룰로오스 하이드로젤을 제조하였을 때 각속도의 변화에 따른 저장탄성률(G')을 나타낸 것이다. 우레아 농도 1%에서 제조한 하이드로젤은 매우 낮은 G' 을 보여 데이터로 나타낼 수 없었다. 우레아 농도 2%부터 6%까지는 농도가 증가하면서 하이드로젤의 탄성률도 증가하는 경향을 나타내었다. 6% 우레아 농도에서는 전체 우레아 농도 중 가장 높은 G' 을 보였다. 하지만, 우레아 농도가 6% 이상에서는 다시 G' 이 감소하였다. 이는 6% 우레아 농도일 때 실험 조건에서 셀룰로오스는 전부 용해되었다. 이 농도에서 가교제와 셀룰로오스가 충분히 반응하여 생성된 하이드로젤이 높은 G' 을 나타낸 것으로 보인다. 반면, 6% 이상의 농도에서는 우레아의 함량이 증가해도 셀룰로오스는 이미 다 용해된 상태이기 때문에 하이드로젤 생성에 큰 영향을 미치지 못하고 따라서 G' 도 증가하지 않는 것으로 판단된다.

Figure 1(b)는 각속도 변화에 따른 $\tan(\delta)$ 값을 측정한 것이다. 이 $\tan(\delta)$ 값은 G''/G' (손실탄성률/저장탄성률)로 나타낼 수 있다. 이 값이 작을수록 점탄성은 크다. Figure 1(a)와 같이 G' 값의 측정을 함으로 하이드로젤의 탄성 정도를 알 수 있지만, $\tan(\delta)$ 는 G' 과 G'' 의 비를 나타내기 때문에 보다 정확한 해석이 가능하다. 1% 우레아의 경우는 상기에 언급한 것과 같이 측정이 불가능해서 2% 우레아 농도 이상에서부터 $\tan(\delta)$ 값을 측정하였다. Figure 1(a)의 결과와 마찬가지로 G'

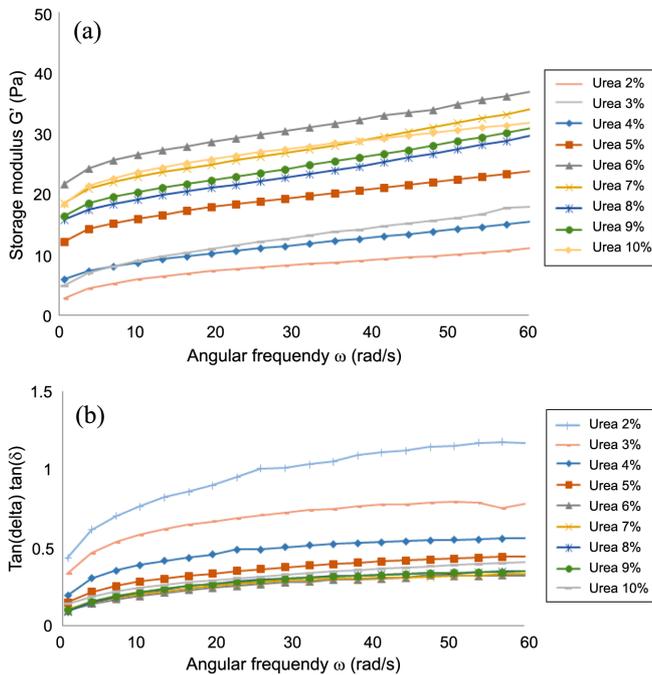


Figure 1. (a) Storage modulus (G') as a function of angular frequency (ω) at varying urea concentration (%) for cellulose hydrogels; (b) $\tan(\delta)$ as a function of angular frequency (ω) at various urea concentration (%) for cellulose hydrogels.

값이 가장 낮았던 2% 우레아 농도에서 가장 큰 $\tan(\delta)$ 값을 보였으며, G' 값이 가장 높았던 6% 우레아 농도에서 가장 낮은 $\tan(\delta)$ 값을 보였다.

하이드로젤의 G' 은 첨가한 우레아의 함량과 우레아 첨가 후 시간에 따라서도 변할 수 있다. 그러나 본 실험에서는 하이드로젤 제조 24시간 후만 측정하였는데, 이는 이미 하이드로젤이 만들어진 후에는 시간에 따른 G' 에 변화가 없었기 때문이다. 또한 동결 건조기에서 하이드로젤을 건조시킨 후 다시 팽윤시켜 보았을 때도 처음 제조된 하이드로젤과 차이가 없음을 확인하였기에 시간에 따른 G' 은 측정하지 않았다.

따라서 위의 두 가지 측정을 통해 10가지 하이드로젤 제형 중 6%의 우레아를 사용하여 제조한 하이드로젤이 가장 점탄 성력이 우수한 것으로 판단되었다.

제조 조건에 따른 하이드로젤의 수분 흡수능 비교. 건조 하이드로젤은 단시간 내에 물을 빠르게 흡수하여 팽윤되는 성질을 가지고 있다. 이러한 특성을 이용하여 활성성분이 함유된 수용액을 하이드로젤에 포집시킬 수 있다. 따라서 하이드로젤의 수분 흡수능 평가는 의미가 있다(Figure 2).

Figure 2에서와 같이 우레아 농도별로 제조된 하이드로젤을 24시간 동안 팽윤시킨 후 최대 수분 흡수능을 측정한 결과, 우레아 농도가 3~9%일 때 하이드로젤은 150분 이내에서는 매우 빠른 흡수 속도를 나타내고 있다. 1% 및 2% 우레아 농도에서는 하이드로젤이 잘 만들어지지 않았다. 10% 우레

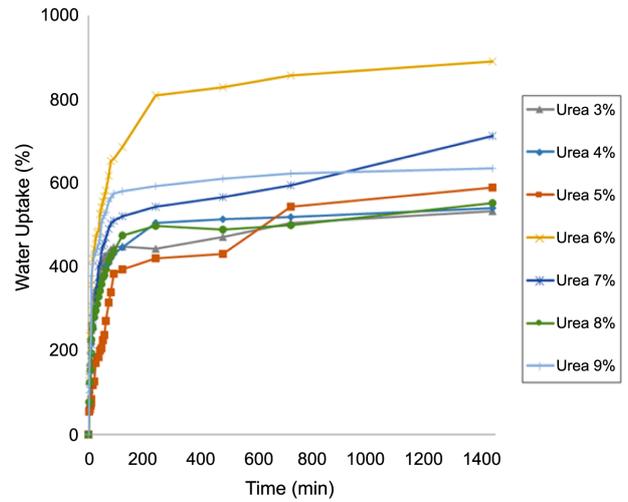


Figure 2. Water uptake degrees (%) for cellulose hydrogels with various urea concentration. Urea %; urea concentration in NaOH/urea solution.

아 농도에서 제조된 하이드로젤은 안정화가 안되었고 쉽게 부서졌기 때문에 하이드로젤로 사용하기 불가능하였다.

6% 우레아 농도를 사용하여 제조한 하이드로젤은 동적 점탄성 측정 결과와 마찬가지로 가장 우수한 수분 흡수능(890%)을 보였다. 이에 따라 점탄성 및 수분 흡수능이 가장 우수한 6% 우레아를 사용하여 제조한 하이드로젤을 최적 조건의 하이드로젤이라 판단되어 이를 실험에 사용하였다.

셀룰로스 다공성 하이드로젤의 SEM 관찰. 하이드로젤의 점탄성 또는 수분흡수능 등의 차이는 공극의 구조나 크기와 관련이 깊다. Figure 3은 6% 우레아를 사용하여 제조한 하이드로젤의 겉표면(a)과 cross-section(b, c) 부분, 그리고 9% 우레아를 사용하여 제조한 하이드로젤의 cross-section 부분을 나타낸 것이다. 6% 이하의 우레아 농도로 제조된 하이드로젤은 가교도가 낮아 공극이 제대로 형성되지 못하여 관찰할 수 없었다. 6% 우레아로 제조된 하이드로젤의 겉표면은 매끈한 것을 알 수 있으며, 단면을 절단한 부분은 약 10~100 μm 정도의 크기를 가진 공극들이 비교적 균일하게 분포하고 있음을 관찰할 수 있다.²⁰ 반면, 9% 우레아로 제조된 하이드로젤은 기공의 크기가 1 mm로 상당히 큼을 알 수 있다. 이를 bound water와 free water의 개념으로 보면, 기공의 크기가 크게 되면 bound water의 비율은 작아지고 free water 비율이 증가한다. 따라서 6% 우레아를 사용하여 제조한 하이드로젤이 수많은 공극들이 연결되어 있는 다공성 하이드로젤임을 확인하였으며, 활성물질을 함유한 수용액의 담지와 활성물질의 피부 전달이 용이할 것으로 판단되었다.²¹ 또한 이러한 공극의 크기와 구조로 인하여 6% 우레아로 제조된 하이드로젤이 수분흡수능 또한 가장 높게 나타났을 것으로 생각된다.

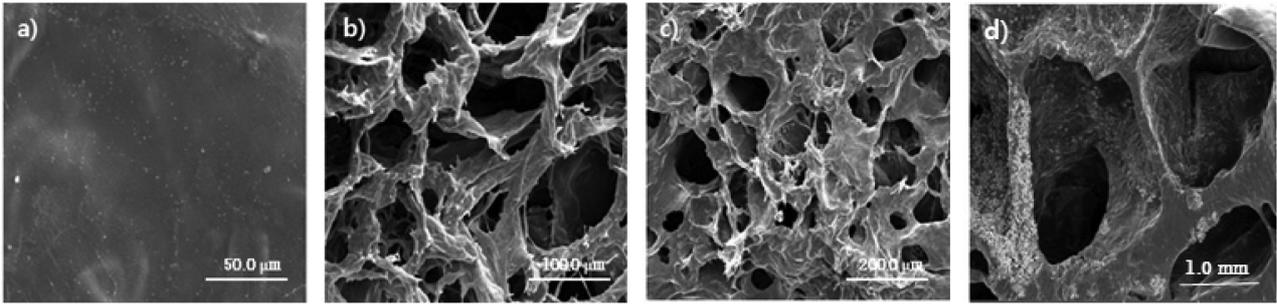


Figure 3. SEM images of cellulose-porous hydrogel prepared at 6% urea concentration (a) surface; (b), (c) cross-sectional views and (d) cross-sectional view of 9% urea concentration sample.

셀룰로오스 다공성 하이드로젤 내 활성 물질 포집 효율 측정. 하이드로젤 내 활성 물질의 포집 효율은 앞서 측정한 수분 흡수능에 의존적이다. 따라서 수분 흡수능이 가장 우수하였던 6% 우레아를 사용하여 제조한 셀룰로오스 다공성 하이드로젤을 이용하여 liquiritigenin과 liquiritin의 포집 효율을 측정하였다. 셀룰로오스 하이드로젤에 포집된 liquiritigenin과 liquiritin의 포집효율은 각각 48.3, 51.6%로 나타났다. Liquiritin의 포집효율이 liquiritigenin보다 높게 나타났다. 이는 liquiritin이 가진 당 구조로 인해 소수성과 친수성을 동시에 가지고 있어서 하이드로젤의 격자 구조 내로의 침투가 더 용이하기 때문인 것으로 사료된다.

Franz Diffusion Cell을 이용한 셀룰로오스 다공성 하이드로젤의 피부흡수 증진 효과. 본 연구에서는 liquiritigenin 및 liquiritin의 피부 흡수 증진을 위해 셀룰로오스 다공성 하이드로젤을 개발하였다. 제조된 하이드로젤은 다공성 구조로 인해 단시간 내에 활성물질의 포집이 가능하다. 그에 따라 Franz diffusion cell을 이용하여 liquiritigenin 및 liquiritin을 담지한 하이드로젤의 피부 투과 능력을 평가하였다. 피부 투과 실험에서 대조군으로는 동량의 활성 물질을 용해시킨 1,3-BG 용액을 사용하였다. 1,3-BG는 화장품에서 보습제로 사용되거나 천연 원료의 용매로서도 사용된다.

Figure 4는 24시간 후 liquiritigenin 및 liquiritin의 양을 정량하여 나타낸 것으로, 각질층에 존재하는 물질의 양(tape), 각질층을 제외한 표피와 진피에 존재하는 물질의 양(skin), 피부를 통과하여 receptor phase에 존재하는 물질의 양(transdermal)으로 나눈 것이다. 하이드로젤 시스템의 피부 흡수능은 liquiritigenin 38.2%, liquiritin 55.1%로 각각 나타났다. 이는 PB 용액(LQG 4.9%, LQ 5.3%)과 대조군인 20% 1,3-BG/PB(LQG 22.2%, LQ 21.8%)에 비해 크게 향상된 피부 투과능을 보여주었다. 높은 포집효율을 가진 liquiritin이 피부 흡수율 역시 높음을 알 수 있었다. 이는 비교적 지용성의 아글리콘인 liquiritigenin은 그와 소수성 정도가 비슷한 각질층까지 침투하여 머물러 있는 경향을 나타내고, 그보다 극성이 큰 배당체인 liquiritin은 하이드로젤의 수화 작용으로 이완된 각질층을 통과 후 극성이 큰 진피층까지 전달되기 때문

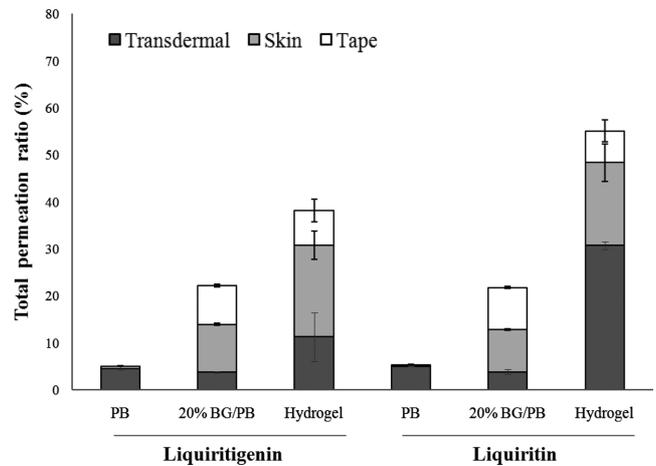


Figure 4. Permeation profiles through ICR mice skin from PB, 20% 1,3-BG/PB, and cellulose-porous hydrogel systems: total permeation ratio during 24 h.

이다.^{19,22}

특히 하이드로젤 시스템의 경우 대조군에 비해 표피층에 존재하는 활성 물질의 양이 많았다. 이는 하이드로젤 시스템이 유효 성분의 표피 투과량을 높여 피부 장벽 기능 강화에 영향을 미칠 것으로 생각된다. 이상의 결과들은 하이드로젤 시스템이 liquiritigenin 및 liquiritin을 피부로 전달하는 능력이 우수함을 나타낸다.

결론

본 연구에서는 liquiritigenin 및 liquiritin의 피부 전달을 증진시키기 위해 이전 연구를 바탕으로 하여 셀룰로오스 다공성 하이드로젤을 제조하였다. 또한, 제조된 하이드로젤의 특성 및 *in vitro* 피부 투과능을 평가하였으며 다음과 같은 결론을 얻었다.

(1) 셀룰로오스 다공성 하이드로젤 제조를 위한 셀룰로오스와 가교제 ECH의 농도는 각각 2%와 12%이었다.

(2) NaOH/urea 수용액 중 6% 우레아를 사용하여 제조한 하이드로젤이 가장 우수한 점탄성과 수분 흡수도(890%)를 나

타내었다.

(3) SEM 이미지 측정을 통해 6% 우레아를 사용하여 제조한 하이드로젤은 기공크기가 약 10~100 μm 정도인 다공성 하이드로젤임을 확인하였다.

(4) 셀룰로오스 다공성 하이드로젤 내 물질의 포집 효율은 liquiritigenin 48.3%, liquiritin 51.6%로 나타났다.

(5) 피부 투과 실험에서 liquiritigenin의 총 침투량은 초기 적하량 대비 hydrogel(38.2%) > 20% 1,3-BG/PB(22.2%) > PB(4.9%) 순으로 나타났으며, liquiritin 역시 hydrogel(55.1%) > 20% 1,3-BG/PB(21.8%) > PB(5.3%) 순으로 나타났다.

본 연구에서 개발한 셀룰로오스 다공성 하이드로젤 시스템은 감초 플라보노이드 성분인 liquiritigenin 및 liquiritin이 피부 각질층을 통과하여 표피 및 진피층까지 도달할 수 있도록 도움을 줄 수 있음을 확인하였다. 이러한 효과는 하이드로젤이 피부를 수화시켜 피부 장벽을 일시적으로 느슨하게 만들어주고, 이는 유효 성분의 경피 흡수능을 향상시키는 결과를 가져왔다.²³ 결론적으로 본 연구에서 개발한 셀룰로오스 다공성 하이드로젤은 감초 플라보노이드인 liquiritin 및 liquiritigenin을 효과적으로 피부에 전달하기 위한 적합한 약물 전달 시스템으로 응용될 수 있음을 시사한다.

감사의 글: 본 논문은 농촌진흥청 공동연구사업(과제번호: PJ008489)의 지원에 의해 이루어진 것임.

참 고 문 헌

1. A. Sannino, C. Demitri, and M. Madaghiele, *Materials*, **2**, 353 (2009).
2. N. A. Peppasa, P. Buresa, W. Leobandunga, and H. Ichikawa, *Eur. J. Phar. Bio.*, **50**, 27 (2007).
3. M. Y. Kim, B. Jung, and J. H. Park, *Biomaterials*, **33**, 668 (2012).
4. M. S. Lee, S. K. Hong, and J. C. Ki, *Polym. Sci. Technol.*, **23**, (2012).
5. D. Ciolacu, A. M. Oprea, N. Anghel, G. Cazacu, and M. Cazacu, *Mater. Sci. Eng. C*, **32**, 452 (2012).
6. J. S. Hwang, K. Y. Yuk, and H. K. Moo, *J. Tissue Eng. Regen. Med.*, **5**, 147 (2008).
7. J. Zhou, C. Chang, R. Zhang, and L. Zhang, *Macromol. Biosci.*, **7**, 804 (2007).
8. P. Zhang, L. Zhang, and S. Cheng, *Carbohydr. Res.*, **327**, 431 (2007).
9. Y. H. Lee and L. T. Fan, *Biotechnol. Bioeng.*, **25**, 2707 (1983).
10. S. N. Park, *J. Soc. Cosmet. Scientists Korea*, **23**, 75 (1997).
11. L. Packer, *New Compr. Biochem.*, **28**, 239 (1994).
12. B. Francesco, L. maria, M. Lucia, P. Claudio, T. Antonio, T. Domenico, C. Francesco, and S. Antonella, *Int. J. Pharm.*, **145**, 87 (1996).
13. S. Wang, M. Gue, J. Cong, and S. Li, *J. Chromatogr. A*, **1282**, 167 (2013).
14. H. J. Kim, J. Y. Bae, H. N. Jang, and S. N. Park, *Korean J. Microbiol. Biotechnol.*, **41**, 358 (2013).
15. J. J. Thiele, C. Schroeter, S. N. Hsieh, M. Podda, L. Packer, J. Thiele, and P. Elsner, *Curr. Probl. Dermatol.*, **29**, 26 (2001).
16. M. S. Lim, S. B. Han, S. S. Kwon, M. A. Park, and S. N. Park, *J. Soc. Cosmet. Scientists Korea*, **38**, 147 (2012).
17. V. S. Sylvie and F. Bonte, *J. Cosmet. Dermatol.*, **6**, 75 (2007).
18. J. A. Bouwstra and P. Maria, *Biochimica et Biophysica Acta*, **1758**, 2080 (2006).
19. M. H. Lee, S. J. Kim, and S. N. Park, *Polymer(Korea)*, **37**, 347 (2013).
20. J. H. Park, Master Degree, Sungkyunkwan University, Korea (2008).
21. D. Pasqui, M. D. Cagna, and R. Barbucci, *Polymers*, **4**, 1517 (2012).
22. H. J. Lee, Master Degree, Seoul National University of Science and Technology, Korea (2012).
23. A. E. B. Heather, *Curr. Drug Deliv.*, **2**, 23 (2005).