

당귀 추출물의 피부 흡수 증가를 위한 마이크로에멀전 조성

정은재 · 최준호 · 박충범* · 최애진* · 정세호 · 정석재 · 심창구 · 김대덕#

서울대학교 약학대학

*농촌진흥청 국립원예특작과학원 인삼특작부 약용작물과

(Received March 10, 2012; Revised May 6, 2012; Accepted May 15, 2012)

Microemulsion Formulation for Enhanced Topical Absorption of Root Extract of *Angelica gigas*

Eun-Jae Jung, Joonho Choi, Chun-Geon Park*, Ae-Jin Choi*, Suk-Jae Chung, Chang-Koo Shim and Dae-DuK Kim#

College of Pharmacy, Seoul National University, Seoul 151-742, Korea

*Department of Herbal Crop Research, National Institute of Horticultural & Herbal Science, RDA, Eumseong 369-873, Korea

Abstract — *Angelica gigas* is one of the most widely used herbal medicines in Asia. Root extract of *Angelica gigas* is known to have anti-oxidant activity and skin whitening effect. The aim of this study was to prepare microemulsion system of root extracts of *Angelica gigas* for topical delivery. Microemulsion was successfully prepared by using MCT (medium chain triglyceride) as an oil phase, Labrasol as a surfactant, and the mixture of propyleneglycol and phosphatidylcholine (4 : 1) as a cosurfactant. *In vitro* and *in vivo* skin permeation and deposition of decursin, as a marker, was determined using hairless mouse. Microemulsion significantly increased the *in vitro* skin permeation of decursin for up to 12 hours and was significantly higher than the control (water). Moreover, microemulsion formulation showed significantly higher skin deposition of decursin compared to the control in both *in vitro* and *in vivo* studies. Thus, microemulsion could be a useful vehicle for topical application of root extracts of *Angelica gigas*.

Keywords □ *Angelica gigas*, Decursin, Topical delivery, Microemulsion

참당귀(학명 *Angelica gigas*)는 미나리과에 속하는 여러해살이 풀로 한국과 중국, 일본 등에 분포한다. 꽃이 흰색인 중국, 일본 산 당귀와 달리 한국산 당귀는 자주색을 띠는 것이 특징이다.¹⁾ 대표적인 성분은 decursin, decursinol, imperatorin, nodakenin, nodakenetin 등과 같은 쿠마린 계열 물질이 알려져 있다.²⁾ 참당귀는 자궁기능 조절, 진정, 진통, 이뇨, 비타민E 결핍증 치료작용, 항균작용 등의 약리 작용을 가지고 있어서 예로부터 한방에서 많이 사용되었으며, 주로 아시아 지역에서 천연물 의약품으로 널리 사용하고 있다. 특히, 참당귀 뿌리 추출물에는 유효성분으로서 decursin과 decursinol angelate가 약 90%의 매우 고농도로 존재하며(각각의 비율은 약 3:2 정도), 항산화 효과 등의 효능을 갖는 것으로 보고되어 있다.³⁾

식품뿐 아니라 의약품, 화장품에 첨가물로 쓰이는 항산화제인 BHT(butyl hydroxyl toluene)과의 비교시험에서, 참당귀 뿌리 추

출물은 우수한 항산화 효과를 나타내었고, 이는 활성산소에 의한 피부의 노화, 주름, 트러블 등을 예방해 줄 것으로 기대되고 있다.⁴⁾ 또한, tyrosinase inhibition assay와 melanogenesis inhibition assay로 참당귀 뿌리 추출물의 미백 효과를 평가한 결과, 그 효능이 매우 우수한 것으로 밝혀졌다.⁵⁾ 이러한 연구 결과에 근거하여, 참당귀 뿌리 추출물을 피부에 적용하면 항산화 및 미백 효과와 같은 피부개선효과를 보여줄 것으로 기대되어 기능성 화장품 소재로서의 가능성에 대해 많은 연구가 진행되고 있다. 그러나, 참당귀 뿌리 추출물은 물에 대한 용해도가 낮으므로 피부 장벽인 각질층을 투과하여 진피층까지 도달하는데 어려움이 있을 것으로 예상된다. 따라서, 유효성분을 유효농도 이상으로 피부에 전달하기 위한 적절한 제형의 개발이 요구되고 있다.

마이크로에멀전은 오일상, 계면활성제, 보조계면활성제, 물로 구성된 투명하고 열역학적으로 안정한 입자를 형성하며 크기는 일반적으로 10~200 nm 정도 되는 분산계를 말한다.⁶⁾ 마이크로에멀전은 소수성 및 친수성 약물에 모두 적용 가능하고, 생체내이용률과 안정성을 높이고 부작용을 줄일 수 있으므로 다양한 경로의 약물전달시스템으로서 많이 연구되고 있다.⁷⁾ 특히, 마이크로에멀전

#본 논문에 관한 문의는 저자에게로
(전화) 02-880-7870 (팩스) 02-873-9177
(E-mail) ddkim@snu.ac.kr

은 약물의 용해도를 증가시키고, 조성 중의 계면활성제에 의해 약물의 피부 흡수를 유의적으로 증가시킬 수 있는 것으로 알려져 있다.⁸⁾ 따라서, 마이크로에멀전을 이용하면 참당귀 뿌리 추출물의 낮은 용해도를 극복할 수 있고 유효성분을 효과적으로 피부 내 진피로 전달할 수 있으므로 참당귀 뿌리 추출물의 항산화 효과와 미백 효과를 높일 수 있을 것으로 기대된다. 본 연구에서는 마이크로에멀전에 의한 참당귀 뿌리 추출물의 국소 피부 흡수 증가를 decursin을 기준물질로 하여 정량적으로 평가하고자 하였다.

실험방법

시약

실험에 사용한 참당귀 뿌리 추출물은 농촌진흥청에서 공급받았다. 그리고 참당귀 뿌리 추출물의 기준 물질로 선정된 decursin은 Chromadex(USA)에서 구입하였다. Tetraglycol과 castor oil, isopopyl myristate(IPM) 그리고 isopopyl palmitate(IPP)는 Sigma-Aldrich(St. Louise, MO, USA)사에서 구입하였다. Propyleneglycol과 olive oil은 Samchun(Pyungtack, Korea)에서 구입하였다. Phosphatidylcholine(Soybean phosphatidylcholine)은 Lipoid Company(Ludwigshafen, Germany)에서 제공받았다. Medium chain triglyceride는 Damy chemical(Korea)에서 구입했으며 Labrafil M 1944CS는 Gattefosse(Nanterre, France)에서 공급받았다. Hairless mice는 Orient Bio Inc.(Seongnam, Korea)에서 구입하였다. HPLC 용 아세트니트릴과 메탄올은 Fisher Scientific(Pittsburgs, PA, USA)에서 구입한 후 0.2 μm 필터로 여과 후 사용하였다.

참당귀 뿌리 추출물의 제조

실험에 사용한 참당귀는 2009년 강원도 진부에서 생산된 참당귀 시료를 사용하였다. 참당귀 뿌리 시료 50 g을 메탄올 1 l에 녹인 후, 2시간 동안 stirring 하였다. 이를 여과하고 같은 과정을 한번 더 반복하여 추출한 다음 이를 50°C에서 감압, 농축하였다. 이렇게 완성된 참당귀 뿌리 추출물에는 약 35%의 decursin이 함유되어 있는 것으로 계산되었다.

용해도 측정

마이크로에멀전의 유상을 선정하기 위하여 여러 가지 오일에 대한 참당귀 뿌리 추출물의 용해도를 측정하였다. 충분한 양의 참당귀 뿌리 추출물 분말을 각 오일(1 ml)에 넣은 후 30분간 vortexing 시켜주었다. 그 후 평형 상태에 이르게 하기 위하여 37°C 배양조에서 50 rpm으로 72시간 동안 shaking한 후,⁹⁾ 16,100 ×g에서 5분간 원심분리한 상층액을 메탄올로 적당히 희석하여 LC/MS/MS로 분석하였다. 참당귀 뿌리 추출물의 주된 약리성분은 decursin이라 불리는 쿠마린 성분이므로 이를 기준물질

로 선정하였다.

분석장비는 Waters xevo TQ MS-ACQUITY UPLC System을 사용하였다. 컬럼은 ACQUITY UPLC® BEH(C18, 1.7 μm, 2.1×50 mm)을 사용하여 실온에서 분석하였다. 이동상은 0.1% formic acid를 함유하는 탈이온 증류수와 0.1% formic acid를 함유하는 아세트니트릴(30 : 70, v/v)을 0.2 μm 멤브레인 필터로 여과한 후에 사용하였다. 유속은 0.25 ml/min이고 시료 0.5 μl를 주입하여 분석하였다. Decursin 분석을 위한 LC/MS/MS 조건은 Cone이 38 V, Collision이 32 V였으며 모이온과 딸이온은 각각 329와 229의 m/z값으로 모니터링하였다.

Pseudo-ternary phase diagrams

마이크로에멀전이 존재하는 영역을 표시하기 위해 실온에서 H₂O titration method를 이용하여 pseudo-ternary phase diagram을 완성하였다.¹⁰⁾ 앞서 실행한 용해도 실험 결과를 바탕으로 medium chain triglyceride(MCT)를 오일상으로, Labrasol을 surfactant로 선정하고, propyleneglycol(PG)와 phosphatidylcholine(PC)을 4 : 1(w/w)로 혼합한 것을 cosurfactant로 선정하였다. Surfactant와 cosurfactant를 1 : 1의 비율로 혼합한 surfactant mixture와 오일상인 MCT를 0.5 : 9.5부터 1 : 9, 2 : 8, 3 : 7, 4 : 6, 5 : 5, 6 : 4, 7 : 3, 8 : 2, 9 : 1, 9.5 : 0.5의 비율로 혼합하였다. 이 혼합물을 교반하면서 infusion pump를 이용하여 1 ml/min의 속도로 물을 적하하면서 육안으로 관찰할 때 투명한 상태를 유지하는 지역을 phase diagram에 마이크로에멀전으로 표시하였다.

참당귀를 함유한 마이크로에멀전의 제조

Phase diagram(Fig. 1)으로부터 surfactant mixture와 오일 및

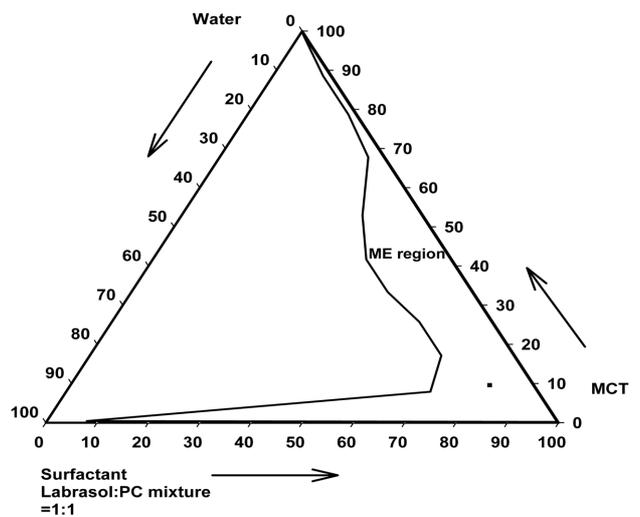


Fig. 1 – The pseudo-ternary phase diagram of the oil-surfactant-water system at 1:1 weight ratio of Labrasol to cosurfactant (PG/PC at 4 : 1 ratio) mixture at 25°C.

물의 비율이 8:1:1인 조성을 최종적으로 선정하였다. 참당귀 뿌리 추출물을 함유한 마이크로에멀전을 제조하기 위해 10% (w/v)의 농도로 추출물 분말을 마이크로에멀전에 가하고 잘 흔들어서 혼합하였다. 이렇게 하여 제조한 마이크로에멀전 제제는 육안으로 투명하였으므로, 여과나 원심분리 과정 없이 피부투과 실험을 진행하였다. 참당귀 뿌리 추출물을 37°C 증류수에서 72시간 동안 포화시킨 후 원심분리하여 취한 상층액을 대조군으로 사용하였다.

In vitro skin permeation and skin deposition studies

참당귀 뿌리 추출물을 함유한 마이크로에멀전 제제를 hairless mice(4~5주령, 18~20 g, male)의 피부에 적용했을 때 시간에 따른 기준물질(decursin)의 투과량(skin permeation)과 피부 잔류량(skin deposition)을 Franz diffusion cell을 이용하여 *in vitro*에서 측정하였다. Hairless mice를 경추 탈골로 치사시킨 후 약 3 cm×3 cm의 면적으로 등 부위의 피부를 잘라낸 후 피하지방을 제거하였다. 그리고 피부의 각질층이 donor chamber로 향하게 하여 피부를 diffusion cell의 donor chamber와 receptor chamber 사이에 고정시켰다. Diffusion cell에서 실제 피부가 마이크로에멀전 제제와 닿는 면적은 2.14 cm²이었다. Diffusion cell은 recirculating water bath를 이용하여 37±0.5°C를 유지하였다. Receptor chamber는 PBS, ethanol, DMSO(5:4:1, v/v/v)의 혼합용액 12 ml로 채우고 600 rpm으로 교반하며 실험을 진행하였다. 미리 준비해둔 10%(w/v) 참당귀 뿌리 추출물을 함유하는 마이크로에멀전 제제 0.5 ml를 donor chamber에 가하고 일정시간(3, 6, 9, 12시간)에 receptor chamber에서 1 ml 취한 후 새로운 receptor 용액으로 동량을 채워주었다. 각 시료 중의 decursin 농도는 위에서 언급한 LC/MS/MS를 이용하여 분석하였다.

참당귀 뿌리 추출물을 함유한 마이크로에멀전에 의한 기준물질의 피부 잔류량을 *in vitro*에서 관찰하기 위해서는 위에서 언급한 실험 장치에서 각각 3, 6, 9, 12시간이 지난 후 피부를 떼어내었다. 떼어낸 피부는 표면에 남아있는 제제를 제거하기 위해 메탄올로 씻어준 후 cellophane adhesive tape(CeDerm coporation, USA)로 3회에 걸쳐 각질층을 제거해주었다. 그리고 유효면적만 취해 잘게 자른 후 바이알에 담아 methanol(1 ml/cm²)을 가하고 상온에서 1분간 homogenizing(ULTRA-TURAX®T 25basic, IKA, Staufen, Germany)하여 진피층에 있는 유효성분을 추출하였다. Homogenate를 3000 rpm에서 5분간 원심분리 후 상층액만 취한 후 다시 한번 이물질 제거하기 위하여 16,100 ×g에서 5분간 원심분리한 후 상층액만 취하여 LC/MS/MS를 이용하여 decursin의 농도를 분석하였다.

In vivo skin deposition study

Hairless mice(4~5주령, 18~20 g, male)을 ether로 마취한 후

등쪽이 위로 오도록 수술대에 고정시켰다. 실제 약물이 피부와 닿는 유효면적이 2.14 cm²가 되게 만든 donor chamber를 마우스의 등에 수술용 본드(Vetbond®, 3M Co., St. Paul, MN, USA)를 이용하여 고정시킨 후, 10%(w/v) 참당귀 뿌리 추출물을 함유하는 마이크로에멀전 제제를 1.0 ml 적용시켰다.¹¹⁾ 참당귀 뿌리 추출물을 함유한 마이크로에멀전에 의한 유효성분의 피부 잔류량을 살펴보기 위해 각각 3, 6, 9, 12시간이 지난 후 마우스를 경추 탈골로 치사시킨 후 제제를 적용한 피부 부위를 넓게 절개하여 취하였다. 피부에 남아있는 마이크로에멀전 제제를 제거하기 위해 메탄올로 씻어준 후 cellophane adhesive tape(CeDerm coporation, USA)로 3회에 걸쳐 각질층을 제거해 주었다. 제제가 적용되었던 유효면적(2.14 cm²)만을 잘라 앞의 *in vitro* 실험과 동일한 방법으로 homogenizing 시켜준 후 원심분리 과정을 거쳐서 추출한 decursin의 농도를 LC/MS/MS를 이용하여 분석하였다.

통계처리

본 연구에서 모든 실험은 최소 세 번 이상 수행하였으며 모든 결과 값들은 mean±standard deviation(S.D.)으로 나타내었다. 실험군에 따른 데이터 간의 통계적 유의성 검정은 two-tailed Student's t-test를 수행하여 P 값이 0.05 이하의 값이 나온 경우 통계학적으로 유의적인 차이가 있는 것으로 판단하였다.

결과 및 고찰

당귀뿌리 추출물의 용해도

참당귀 뿌리 추출물은 물에 대한 용해도가 낮고,¹²⁾ 예비실험에서 낮은 피부 흡수를 나타내었다(data not shown). 따라서, 피부흡수를 증가시킬 수 있는 마이크로에멀전 제제로 개발하기 위하여, 다양한 용매에서의 용해도를 우선 측정하였다. 참당귀 뿌리 추출물의 주된 약리 성분인 decursin을 기준물질로 선정하여 용해도를 측정한 결과는 Table I과 같았다. 유상의 용매 중에서 decursin의 용해도가 가장 높은 MCT(medium chain triglyceride)를 선정하여 마이크로에멀전을 형성하는 조성을 확립을 하였다.

Table I – Solubility of decursin in various solvents at 37°C (n≥3)

Solvent	Solubility (mg/ml)
Tetra glycol	28.40±4.09
Propylene glycol	26.23±6.00
Castor oil	7.46±0.58
Olive oil	4.18±2.27
Isopropyl myristate (IPM)	6.96±0.56
Isopropyl palmitate (IPP)	9.57±1.33
Medium chain triglyceride(MCT)	11.25±0.74
Labrafil M 1944 CS	9.57±3.16
Ethyl oleate	11.19±2.41

중쇄지방산인 MCT는 체내에서 무해하고 안전하므로 피부 투여를 포함하여 다양한 제제의 조성에 사용하고 있다.¹³⁾

마이크로에멀전 조성 연구

용해도 실험 결과를 바탕으로 MCT를 마이크로에멀전의 유상으로 선정하고, Labrasol을 surfactant 로, propyleneglycol(PG)과 phosphatidylcholine(PC)의 4 : 1(w/w) 혼합액을 cosurfactant로 각각 선정하였다. Labrasol은 hydrophobic한 약물에 적합한 유화제로 경구제제에도 사용할 정도로 독성이 적고 피부 흡수 촉진제로도 사용된다.¹⁴⁾ Propyleneglycol(PG)은 참당귀 뿌리 추출물의 용해도도 우수하며 피부 흡수 촉진제로 도 이용되고 있어 cosurfactant로 선정하였다.¹⁵⁾ 그리고 phosphatidylcholine(PC)을 사용한 제제의 경우 피부 투과 효율을 높여 약물의 bioavailability를 높인다는 연구를 바탕으로 phosphatidylcholine(PC)을 cosurfactant로 선정하였다.¹⁶⁾ 이렇게 선정한 조성으로 마이크로에멀전이 존재하는 영역을 표시하기 위해 pseudo-ternary phase diagrams을 작성하였고, 상이 투명하게 존재하는 지점을 Fig. 1에 나타냈다. 그 중에서 surfactant mixture(surfactant : cosurfactant = 1 : 1), 유상, 수상의 비율이 8 : 1 : 1인 지점을 선정하여 마이크로에멀전의 최종 조성으로 정하였다.

In vitro skin permeation and skin deposition studies

참당귀 뿌리 추출물의 피부 투과(permeation)와 피부내 잔류량(deposition)을 평가하기 위해 hairless mouse의 등쪽 피부를 절개하여 in vitro 상에서 실험을 진행하였다. 실험에 사용한 마이크로에멀전과 대조군(물)의 참당귀 뿌리 추출물의 농도는 각각 10%(w/v)와 0.0018%(w/v)이었다. 시간에 따른 참당귀 뿌리 추

Table II – Permeation parameters of decursin from microemulsions through the hairless mouse skin

	Cumulative amount at 12 hr (µg/cm ²)	Flux (µg/cm ² /h)	Lag time (h)
Microemulsion	96.80±21.17*	11.08±2.25*	3.51±0.08
Control	17.68±0.22	1.13±1.32	-

*; p < 0.05 compared to the control

출물의 hairless mouse 피부를 통한 누적 투과량은 Fig. 2와 같았다. 대조군의 경우, 물에 포화시킨 후 원심분리한 상층액만 취하여 사용하였다. 참당귀 뿌리 추출물의 여러 성분 중 주된 약리 성분이 decursin 이므로¹⁷⁾ 이를 기준물질로 선정하여 참당귀 뿌리 추출물의 피부투과와 잔류량을 평가하였다. 마이크로에멀전을 피부에 적용한 경우, 초기 시간인 3시간에서는 decursin의 피부투과량이 대조군과 유의성 있는 차이를 보이지 않았다. 그러나, 시간이 지날수록 마이크로에멀전 투여군에서 decursin의 피부투과량이 유의성있게 증가하여 12시간에서는 control군과 5배 이상 차이가 나는 것을 관찰하였다. 마이크로에멀전과 대조군의 permeation parameter를 Table II에 나타내었다.

위와 동일한 in vitro 피부 투과실험 장치에서 일정 시간별로 피부를 떼어 낸 후, 피부에 남아 있는 decursin의 잔류량을 측정 한 결과는 Fig. 3과 같았다. 피부 투과 실험결과와 마찬가지로 시간이 지날수록 마이크로에멀전 투여군에서 decursin의 피부 잔류량이 증가하였고, 모든 시간대에서 대조군보다 유의적으로 높은 잔류량을 보였다. 대조군은 시간에 따라 잔류량이 조금씩 감소하는 경향을 보였고, 12시간에서는 마이크로에멀전 투여군이 대조군 보다 30배 이상 높은 decursin의 피부 잔류량을 보였다.

마이크로에멀전 투여군에서 decursin의 피부 투과 및 잔류량

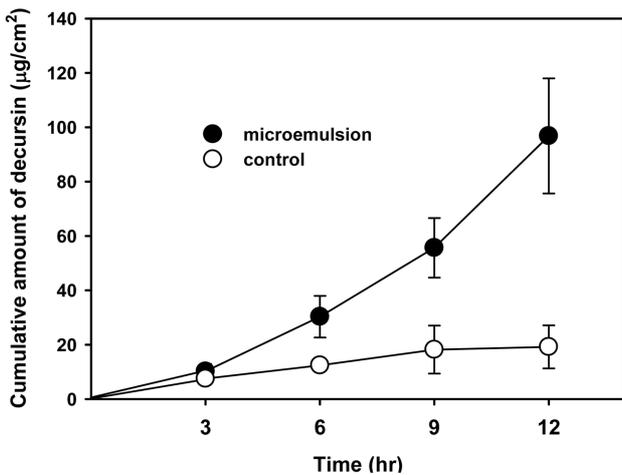


Fig. 2 – Cumulative amount of decursin permeated through the hairless mouse skin from microemulsion (10% (w/v) angelica gigas) and control (0.0018% (w/v) angelica gigas in water). Each value is the mean±S.D. (n≥3).

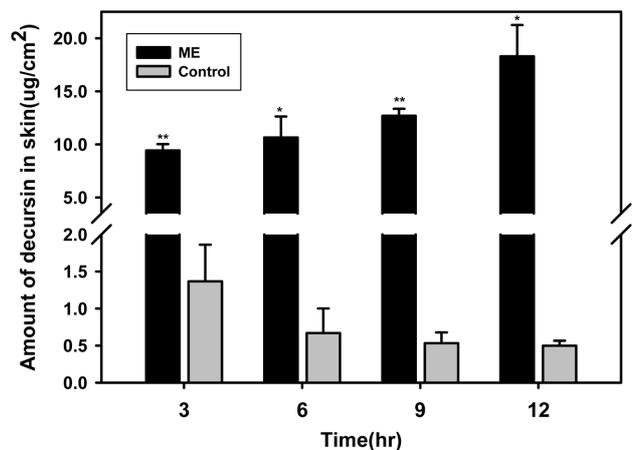


Fig. 3 – Amount of decursin retained in the skin at 3 h, 6 h, 9 h, and 12 h of in vitro deposition studies from microemulsion (10% (w/v) angelica gigas) and control (0.0018% (w/v) angelica gigas in water). Each value is the mean±S.D. (n≥3). *; p < 0.05, **; p < 0.001 compared to the control.

이 크게 증가한 이유는 여러 가지 요인에서 찾을 수 있다. 첫째로, 마이크로에멀전에 의한 참당귀 뿌리 추출물의 용해도 증가이다. 약물의 피부투과는 Fick의 식에 따르는 수동확산이 주된 기전이므로, 피부에 가해지는 제제 내의 약물 농도 증가는 피부 투과를 증가시키는 직접적인 동력으로 작용할 수 있다. 마이크로에멀전은 친수성 및 소수성 약물 모두의 용해도를 개선하는 것으로 알려져 있다.¹⁸⁾ 본 연구에서도 마이크로에멀전(10% w/v)이 대조군(0.0018% w/v) 보다 높은 용해도를 보였으므로 이에 따라 decursin의 피부 투과가 증가한 것으로 생각된다. 두 번째로, 마이크로에멀전 구성성분의 역할에서 찾을 수 있다. 즉, 마이크로에멀전의 조성 중에 surfactant로 사용한 Labrasol은 HLB 값이 14로서 o/w 에멀전 제조에 적합하며 약물의 농도 및 수송 속도를 촉진하여 약물의 생체막 흡수를 높여주는 투과 증진제(absorption enhancer)로 작용하는 것으로 알려져 있다.¹⁹⁾ 또한, cosurfactant로 사용한 propyleneglycol 역시 피부 투과 증진제로 많이 사용되는 물질이며,²⁰⁾ cosurfactant로 함께 사용한 phosphatidylcholine은 생체막 구성성분인 인지질로서 피부 투과를 촉진해 주는 것으로 알려져 있다.²¹⁾ 따라서, 이러한 surfactant와 cosurfactant의 피부 투과 증진 효과와 용해도의 증가가 상승적으로 작용하여, 대조군보다 마이크로에멀전에서 높은 피부 투과와 잔류량을 보이는 것으로 생각된다.

In vivo skin deposition study

살아있는 hairless mouse의 등에 10%(w/v) 참당귀 뿌리 추출물을 함유한 마이크로에멀전을 가하고 일정 시간 후에 피부에 남아 있는 decursin의 잔류량을 측정된 결과는 Fig. 4와 같이 in vitro 실험에서와 같은 경향을 보였다. 즉, 시간이 흐름에 따라 대

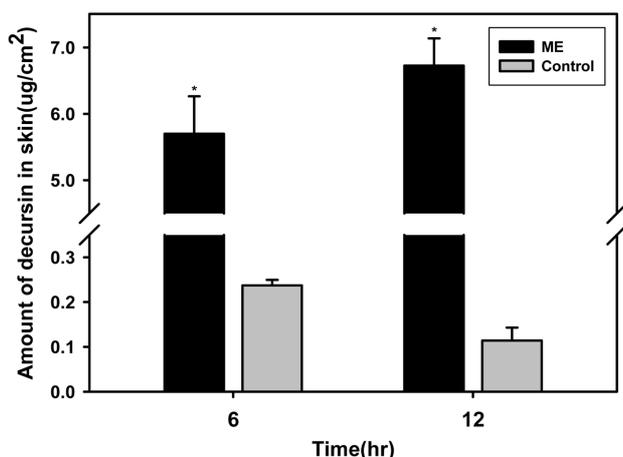


Fig. 4 – Amount of decursin retained in the skin at the 6 h, 12 h of in vivo deposition studies from microemulsion (angelica gigas 10%, w/v) and control (angelica gigas 0.0018%, w/v). Each value is the mean \pm S.D. (n \geq 3). *, $p < 0.05$ (Significantly different from the control).

조군은 잔류량이 조금씩 감소하는 경향을 보인 반면, 마이크로에멀전 투여군에서는 decursin의 피부 잔류량이 증가하였고, 모든 시간대에서 대조군보다 유의적으로 높은 잔류량을 보였다. In vivo 상에서의 피부 잔류량이 in vitro 상에서 실험한 결과 보다 낮은 이유는 in vitro 실험계의 receptor가 용액으로 되어 있고, 두 실험계의 피부 표면 온도 차이 등 실험적인 환경 차이에 기인하는 것으로 보이며, 유사한 결과가 많이 보고되어 있다.²²⁻²⁴⁾

결론

참당귀 뿌리 추출물을 함유하는 마이크로에멀전 제제의 조성을 성공적으로 확립하였고, 기준물질인 decursin의 피부 투과와 누적량이 대조군에 비해 유의적으로 증가하는 것을 보였다. 따라서, 마이크로에멀전 제제가 참당귀 뿌리 추출물을 효과적으로 피부로 전달하여 항산화 및 미백 효과 등을 증가시키는 피부 개선 소재로서의 가능성이 있음을 보여준다.

감사의 말씀

본 논문은 농촌진흥청의 약용작물분야 연구비(과제번호: 200901OFT072045289) 지원에 의한 연구결과의 일부로서 이에 감사드립니다.

참고문헌

- Ahn, M. J., Lee, M. K., Kim, Y. C. and Sung, S. H. : The simultaneous determination of coumarins in *Angelica gigas* root by high performance liquid chromatography-diode array detector coupled with electrospray ionization/mass spectrometry. *J. Pharm. Biomed. Anal.* **46**, 258 (2008).
- Choi, S. S., Han, K. J., Lee, H. K., Han, E. J. and Suh, H. W. : Antinociceptive profiles of crude extract from roots of *Angelica gigas* NAKAI in various pain models. *Biol. Pharm. Bull.* **26**, 1283 (2003).
- Kang, Y., Lee, J., Chae, H., Kim, D., Lee, S. and Park, S. : HPLC analysis and extraction methods of decursin and decursinol angelate in *Angelica gigas* roots. *Kor. J. Pharmacog.* **34**, 201 (2003).
- Kohen, R. : Skin antioxidants: their role in aging and in oxidative stress--new approaches for their evaluation. *Biomed. Pharmacother.* **53**, 181 (1999).
- Park, S., Hong, S., Kim, H., Kim, B., Kim, T., Kang, J. and Kim, D. : Cosmetic effect of *Angelica gigas* Nakai root extracts. *Kor. Chem. Eng. Res.* **47**, 553 (2009).
- Tenjarla, S. : Microemulsions: an overview and pharmaceutical applications. *Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Syst.* **16**, 461 (1999).
- Lawrence, M. J. and Rees, G. D. : Microemulsion-based media

- as novel drug delivery systems. *Adv. Drug Delivery Rev.* **45**, 89 (2000).
- 8) Peltola, S., Saarinen-Savolainen, P., Kiesvaara, J., Suhonen, T. and Urtti, A. : Microemulsions for topical delivery of estradiol. *Int. J. Pharm.* **254**, 99 (2003).
 - 9) Higuchi, T. and Connors, K. A. : Phase-solubility techniques. *Adv. Anal. Chem. Instrum.* **4**, 117 (1965).
 - 10) Lee, E. A., Balakrishnan, P., Song, C. K., Choi, J. H., Noh, G. Y., Park, C. G., Choi, A. J., Chung, S. J., Shim, C. K. and Kim, D. D. : Microemulsion-based hydrogel formulation of itraconazole for topical delivery. *J. Pharm. Invest.* **40**, 305 (2010).
 - 11) Choi, J., Choi, M. K., Chung, S. J., Shim, C. K. and Kim, D. D. : Effect of fatty acids on the transdermal delivery of donepezil: *in vitro* and *in vivo* evaluation. *Int. J. Pharm.* **422**, 85 (2011).
 - 12) Kang, Y., Lee, J., Chae, H., Kim, D., Lee, S. and Park, S. : HPLC analysis and extraction methods of decursin and decursinol angelate in *Angelica gigas* roots. *Kor. J. Pharmacog.* **34**, 201 (2003).
 - 13) Hamdan, S., Lizana, R. and Laili, C. : Aqueous and nonaqueous microemulsion systems with a palm oil-base emollient. *JAOCS* **72**, 151 (1995).
 - 14) Fini, A., Bergamante, V., Ceschel, G. C., Ronchi, C. and De Moraes, C. A. F. : Control of transdermal permeation of hydrocortisone acetate from hydrophilic and lipophilic formulations. *AAPS. Pharm. Sci. Tech.* **9**, 762 (2008).
 - 15) Williams, A. C. and Barry, B. W. : Penetration enhancers. *Adv. Drug Delivery Rev.* **56**, 603 (2004).
 - 16) Spornath, A., Aserin, A., Sintov, A. C. and Garti, N. : Phosphatidylcholine embedded micellar systems: Enhanced permeability through rat skin. *J. Colloid Interface Sci.* **318**, 421 (2008).
 - 17) Kang, S. Y. and Kim, Y. C. : Decursinol and decursin protect primary cultured rat cortical cells from glutamate induced neurotoxicity. *J. Pharm. Pharmacol.* **59**, 863 (2007).
 - 18) Kreilgaard, M. : Influence of microemulsions on cutaneous drug delivery. *Adv. Drug Delivery Rev.* **54**, S77 (2002).
 - 19) Lin, Y., Shen, Q., Katsumi, H., Okada, N., Fujita, T., Jiang, X. and Yamamoto, A. : Effects of labrasol and other pharmaceutical excipients on the intestinal transport and absorption of rhodamine123, a P-glycoprotein substrate, in rats. *Biol. Pharm. Bull.* **30**, 1301 (2007).
 - 20) Williams, A. : Transdermal and topical drug delivery: from theory to clinical practice, Pharmaceutical Press London (2003).
 - 21) Kim, C., Shim, J., Han, S. and Chang, I. : The skin-permeation-enhancing effect of phosphatidylcholine: caffeine as a model active ingredient. *J. Cosmet. Sci.* **53**, 363 (2002).
 - 22) Bronaugh, R. and Franz, T. : Vehicle effects on percutaneous absorption: *in vivo* and *in vitro* comparisons with human skin. *Br. J. Dermatol.* **115**, 1 (1986).
 - 23) Tang, H., Blankschtein, D. and Langer, R. : Effects of low-frequency ultrasound on the transdermal permeation of mannitol: Comparative studies with *in vivo* and *in vitro* skin. *J. Pharm. Sci.* **91**, 1776 (2002).
 - 24) Williams, F. M. : *In vitro* studies--how good are they at replacing *in vivo* studies for measurement of skin absorption? *Environ. Toxicol. Phar.* **21**, 199 (2006).