일반총설

경피 약물전달용 마이크로 바늘시스템

강길선 · 장우영 · 김문석 · 이해방 · 이한구

1. 서론

약물을 경구투여가 어려운 경우는 소장에서 낮은 흡수율을 보이거나 간, 위 및 소장관 내에서 효소에 의한 분해가 심한 약물 등이다.[1-5] 이때 가장 간편한 방법으로는 주사 투여가 대표적인데 통증이 수반되고 전문

강길선

1982 인하대학교 고분자공학과(학사)
1985 인하대학교 고분자공학과(석사)
1987~1998 한국화학연구원 생체의료고분자팀, 선임연구원
1991~1995 아이오와 주립대학교 생체의료공학과(박사)
1998~현재 전북대학교 고분자공학과, 유기신물질공학과, 바이오나노시스템공학과, 부교수

장우영

1997~2002 전북대학교 고분자공학과(학사)
2003~현재 전북대학교 고분자 · 나노 공학과 석사과정

김문석

1990 인하대학교 고분자공학과(학사)
1995 삼성화학 페인트(주) 연구원
1998 인하대학교 고분자공학과(석사)
2001 동경공업대학 전자화학과(박사)
2003~현재 한국화학연구원 생체의료고분자팀, 선임연구원

이해방

1964 동국대학교 화학과(학사)
1966 동국대학교 화학과(석사)
1974 유타대학교 재료공학과(박사)
1974~1976 노스캐롤라이나 치과대학, 선임연구원
1976~1984 밀턴로이사, 로드사, 켄달사, 책임연구원
1984~현재 한국화학연구원 생체의료고분자팀, 석좌연구원

이한구

1969 성균관대학교 약학대학(학사)
1978 성균관대학교 대학원(석사)
1984 성균관대학교 대학원(박사)
1984~1992 중외제약(주) 중앙연구소, 부소장
1992~1997 대화제약(주) 전무이사
1997~현재 대신제약(주) 대표이사 사장, 성균관대학교 약학대학 겸임교수

강길선

장우영

김문석

이해방

이한구

Microneedle System for Transdermal Drug Delivery

전북대학교 고분자 · 나노 공학과(Gilson Khang and Woo Young Jang, Department of Polymer Nano · Science and Technology, Chonbuk National University, 664-14, Dukjin, Jeonju 561-756, Korea)
한국화학연구원 생체의료고분자팀(Moon Suk Kim and Hai Bang Lee, Nanobiomaterials Laboratory, Korea Research Institute of Chemical Technology, P. O. Box 107, Yuseong, Daejon 305-600, Korea)
대신제약(Han Gu Lee, Daeshin Pharm. Co. Ltd., 1056, Namhyun, Kwanak-Ku, Seoul 151-080, Korea)
e-mail: gskhang@chonbuk.ac.kr

적인 인력이 필요하다는 단점이 있다. 따라서 환자의 편의성이라는 측면에서 볼 때 최근에 패취제제를 이용한 경피 투여 수단이 하나의 대안으로 떠오르고 있으나 이 역시 피부 최외부 각질층의 방어 장벽을 뚫고 약물이 투과되어야 된다는 문제가 있다.[6-9]

이에 약물의 피부 침투력을 증가시키기 위하여 몇몇 연구들이 진행되고 있는데 예를 들면 화학적/지질 침투증진제 개발,[9,10] 이온영동이나 전기영동 등의 전기장을 응용하는 방법,[11,12] 초음파 또는 광파장 효과 등을 이용한 압력파장 등의 응용들이[13,14] 그것이다. 이러한 접근방법의 메카니즘은 모두 다르나 기본 공통점은 약물분자가 충분히 통과할 수 있는 큰 구멍을 만들기 위한 피부 각질 구조의 틈을 벌려주는 역할을 하는 것이다. 이러한 각각의 방법에 의해서 생성되는 구멍들의 크기는 수나노미터 크기인데 저분자 약물이 통과할 수 있는 충분한 크기이고 때에 따라서는 거대분자 및 고분자 약물까지도 투과한다고 알려져 있다.[6]

이러한 피부각질 세포사이의 크기를 벌려주는 방법보다 확실히 큰 마이크로 크기의 구멍을 만들 수 있는 방법으로써 마이크로 크기의 바늘시스템을 사용하는 방법이 최근에 제안되었다. 이 방법은 분자 수준 크기보다는 확실히 큰 것으로써 고분자는 물론 거대분자 복합체 더 나아가서는 마이크로 크기의 미립구까지도 투여가 가능한 것으로 나타나고 있다. 이 마이크로 크기의 구멍이 약물의 크기보다는 물론 훨씬 크지만 실제 임상에서의 요구되는 구멍의 사이즈는 마이크로 크기보다는 적다. 현재의 상태로는 이러한 큰 구멍으로 인한 감염, 출혈 및 통증 등의 안전성 연구가 좀더 연구되어야 하겠지만 마이크로 크기의 구멍은 안전하다고 여겨지며 물론 현재의 마이크로 사이즈 보다 적게 만들 수 있는 기술인 주사바늘 또는 피부의 찰과나 마모 등에 의해서도 만들 수 있는 몇몇 방법이 제안되었다.[15]

이러한 마이크로 바늘시스템의 개념은 1970년 초에 제안되었지만[16] 1990년대에 Lee 등에 의하여 구체화 되어 거대분자인 인슐린 등이 훌륭하게 투과됨이 확인되었고[17,18] 이후 전자산업의 마이크로 패터닝 작업을 응용하여 정교하고도 과학적인 마이크로 바늘을 만들 수 있는 기술이 가능하면서부터 연구 활성화가 시작되었다. 이를 이용한 경피 약물전달체계의 본격적인 연구가 1998년도에[19] 응용되기 시작하면서부터 미세가공분야의 활력도 띄게 되고 따라서 새로운 미세가공기술의 발전과 그리고 약물전달체계의 응용으로 연구가 왕성하게 시작되었다.

2. 마이크로 바늘시스템을 이용한 경피 약물전달시스템

마이크로 바늘의 연구에 있어서 중요한 아이디어의 착안점은 피부 내로 약물분자가 이동하기 위한 구멍을 최소 침습화 과정을 통하여 생성시키는 것이다. 이러한 기본적 목적을 달성하기 위하여 어떻게 마이크로 바늘을 효율적으로 제조하느냐에 초점이 맞추어지고 있다. 현재까지의 대부분의 연구를 살펴보면 실리콘이나 금속으로 제조된 마이크로바늘을 피부 내에 삽입하여 피부에 마이크로 크기의 구멍을 만들고 이에 단백질 및 백신 등의 약물을 저장하거나 투여 할 수 있는 수단인 패취, 하이드로젤, 및 연고제제 형태 등으로 고안되고 있다.[20] 이들을 대별하면 첫 번째로 "패취와 함께 찌르는 방식"은 마이크로 바늘로 피부에 구멍을 만들고 이곳에 경피 패취를 붙이는 형태인데 약물의 이동은 확실하여 전기장을 응용하는 전기이온 영동법을 병용하기도 한다. 두 번째의 변형방법으로는 "약물 도포 후 마이크로 바늘로 찌르는 방식"은 바늘시스템에 약물을 도포한 후 피부 내로 삽입하는 형태인데 피부표면위에 약물 저장소가 없고 모든 약물이 바늘 자체로 전달된다. 세 번째 방식은 두 번째 것의 응용방식인데 "약물을 바늘에 침지 시킨 후 이 바늘로 피부표면을 미세 찰과상을 만들어 약물을 전달"시키는 방법이다.

최근에는 이 미세바늘시스템도 중공 주사바늘의 디자인과 제조법이 가능하여짐에 따라 이들의 응용에도 박차를 가하고 있다. 이들의 제조나 사용에 좀 더 어려움과 조심성이 따른다. 하지만 중공주사바늘은 바늘시스템과 비교하여 볼 때 주사바늘내의 도관을 통하여 약물에 유동성을 제공하여 정확한 시간에 정확한 약물의 양을 그리고 아주 빠른 시간 내에 전달할 수 있는 이점이 있다.

이러한 마이크로 바늘시스템을 이용한 경피 약물전달시스템에 응용 가능한 약물은 일반약물, 단백질, 펩타이드, DNA, RNA, 올리고핵산 및 백신 등이나 특히 주목받고 있는 것은 거대분자인 백신 및 단백질 약물 등이다. 현재 이들에 대한 문헌도 약 20여 편의 특허와 약 10편 이내의 논문 및 총설 등이 말해 주듯이 아주 초보적인 단계로 나타나고 있어서 상대적으로 연구할 부분이 무궁무진한 것도 사실이다.

2.1 바늘시스템을 이용한 약물전달의 최초 아이디어

지금부터 거의 210여년전 E. Jenner는 백신의 기원이라 할 수 있는 우두 접종을 최초로 시도하였고 우

두 접종을 처음 실시했을 때를 이렇게 기록해 놓고 있다.[21]

「감염의 진행을 좀더 정확하게 관찰하기 위해서 나는 우두 접종을 목적으로 8살 정도의 건강한 소년을 골랐다. 1796년 5월 14일, 소년의 표피층(피부)을 뚫기 직전까지의 깊이로 두 군데에 약 3 cm 정도의 길이로 표면 절개를 하여, 우유 짜는 소녀의 손에 있는 상처에서 얻은 고름을 접종하였다.

7일째 되던 날 소년은 그의 액와부(겨드랑이)에 불편함을 호소했고, 9일째에는 약간의 오한과 식욕부진, 그리고 경미한 두통이 나타났다. 하루 종일 그는 현저하게 불편한 상태를 보였고, 약간의 불안감으로 밤을 지샜다. 그러나 다음날에는 완전히 건강한 상태였다.

우두바이러스에 감염이 되었다고 생각된 후, 소년이 천연두와 접촉했을 때에도 정말로 안전한지 확인하기 위해서 7월 1일 농포(고름 주머니)로부터 바로 얻어진 천연두 고름을 접종했다. 그의 팔에 몇 개의 구멍과 절개를 만들고 고름을 조심스레 넣었지만 병은 생기지 않았다. 우두나 천연두를 앓은 후 천연두 고름에 닿았을 때 환자의 팔에서 흔히 보이는 동일한 현상이 관찰되었다. 그 후 수개월 동안 그에게 다시 천연두를 접종했지만 신체적으로 어떤 영향도 없었다.」

Jenner는 우두를 라틴어로 바리올라에 백시나에(Variolae vaccinae ; '소의 천연두'라는 의미)라고 명명했다. 예방접종(vaccination)이란 단어는 1803년 제너의 제자인 Denning이 만든 것이다. Jenner의 논문이 출판된 후 예방접종은 유럽과 아메리카에 빠르게 확산되어 그는 세계적인 명성을 얻게 되었다.

여기에서 Jenner는 우두 백신을 접종하기 위하여 피부의 표피층을 뚫기 직전까지의 깊이로 절개하여 고름을 접종하였다고 즉, 현재의 거대분자 약물의 경피 약물전달시스템의 기본 아이디어를 이미 200여년 전에 제안하고 있다.

2.2 조직화된 바늘시스템의 출현

1990년 Lee 등은[17,18] 사포, 테이프, 순간접착제, 전기면도기 및 한방용 침구류의 응용 등으로 피부의 각질을 벗겨내는 일련의 기초연구, 천연두 등의 백신 예방에 사용되는 바늘뭉치 및 한방에서 사용되는 침구 등의 기초연구 자료로부터 **그림 1(a)**과 같은 연속적으로 피부에 구멍을 낼 수 있는 기구를 고안해내기에 이른다. 동전크기의 원반 끝에 미세가공으로 크기 230 μm의 삼각형 모양의 바늘침을(**그림 1(b)**) 90개 정도 제조한 후에 이를 병렬로 위치하게 하여(**그림 1(c)**) 피부위에 문지르면 회전하는 동시에 구멍을 낼 수 있게 고안되었다. 한바퀴당 전체 3360개 정도, 즉 cm^2 당 267개의 구멍이 생성되게 설계되었다. **그림 2**는 이를 이용하여 피부에 구멍을 생성시킨 후에 인슐린의 투과 실험한 것으로써 거대 단백질 고분자 약물도 원하는 만큼 충분히 투과시킬 수 있는 것을 과학적으로 세계 최초로 증명하였다. 이후 이러한 모델을 근간으로 하는 피부침 바늘시스템의 연구의 도화선이 되기에 이른다.

그림 1. (a) Lee 등이 고안한 피부에 연속적으로 구멍을 만들 수 있는 바늘침 시스템. (b) 원판형태 바늘 하나를 상세히 나타낸 것으로써 뾰족하게 제조되었다.(x250) (c) (b)를 병렬로 늘어 놓은 것으로써 cm^2 당 약 267개 정도의 구멍을 만들 수 있게 고안되었다.(x100) 이 기계가 제안된 이후에 다음 그림 3~8까지의 마이크로 바늘시스템이 연속적으로 고안되기에 이르렀다.[17]

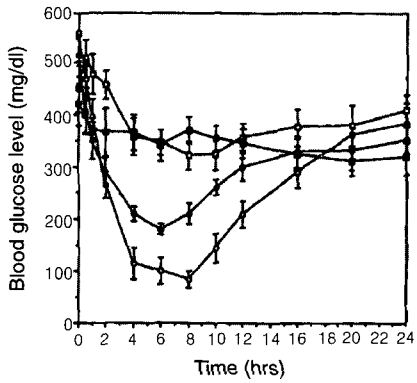


그림 2. 그림 1에서 제시된 연속 바늘침시스템 디바이스를 이용하여 실험동물에 인슐린 경피투과를 연구한 것으로써 거대분자 약물인 인슐린도 경피투과를 훌륭히 할수 있는 것으로 나타나고 있다.[18] (○; 전기면도기로 피부를 박리시킨 경우, ●; 피부침 처리한 경우, □, ■; 대조군).

2.3 마이크로 바늘시스템

좀더 정교하게 제조된 마이크로 바늘 배열시스템에 관한 구체적 연구는 실리콘 웨이퍼에 에칭방법으로 마이크로 바늘시스템을 제조하여 피부 세포내 약물전달의 가능성을 검토하기 위하여 *in vitro* 실험을 수행한 것이다. 이 마이크로 바늘들은 세포내로 주입되어 약물 분자 흡수와 유전자 전달을 증진시켰다. 이러한 연구가 소개된 직후에 여러 종류의 마이크로 바늘시스템이 경피 전달체계에 응용되는 계기가 되었다.

2.3.1 실리콘 소재 마이크로 바늘시스템

Henry 등은[19] 마이크로 바늘시스템을 경피 약물전달체계에 응용하여 약물의 투과 정도를 어느 정도 증진시키는지에 대한 연구를 시작하였다. 마이크로 바늘시스템을 사체피부에 적용하여 저분자약물인 칼세인의 피부투과율을 측정하였더니 30배 이상 증가됨을 확인하였다. 이러한 증진된 약물의 수송현상은 주사바늘과 피부사이의 생성된 틈새 때문인 것으로 설명되었고 더 나아가서 바늘이 제거된 이후에도 막히지 않은 생성된 구멍을 통하여 약물의 전달율이 수십배 증진됨을 확인하였다.

또한 McAllister 등은[23] 사체피부에 대한 투과율을 인슐린, 소혈청알부민 및 100 nm 정도 크기의 라텍스 나노입자 등을 마이크로 바늘시스템을 이용하여 측정하였더니 훌륭히 투과됨을 확인하였고 데이터 등을 수학적 모델링을 통하여 분석한 결과 투과메카니즘은 약물의 구멍을 통한 단순 확산에 의한 것이 확인되었다.

이러한 연구에서 사용된 마이크로 바늘시스템은 실리콘 웨이퍼에 리소그래피와 활성이온 에칭법으로 제조되었다. **그림 3**에 나타난 것처럼 20×20 개의 주사바늘이 배열되어 있고 각 주사바늘의 크기는 80 μm 지름 및 150 μm 길이의 테이퍼 형태의 원추형이며 주사바늘 끝은 1 μm 반경의 굴곡을 갖는 침형태로 되어있다. 일련의 이러한 연구의 확신성은 이러한 마이크로 바늘시스템의 사용으로 경피 전달율은 확실히 증명되었으며 피부투과율 또한 수십배 증진됨이 보였다.

2.3.2 올리고핵산 전달용 "패취에 함께 찌르는 방식"

위와 같은 *in vitro* 실험을 바탕으로 *in vivo* 연구들도 시행이 되었는데 Lin 등은[24] 마이크로 바늘시스템을 헤어리스 기니피그 피부에 20 단위체인 치올화된 인산의 올리고데옥시핵산을 이온영동과 같이 적용했을때와 이온영동만을 적용하였을 때에 대한 비교연구를 수행하였다. 샌드위치시스템인 이 디바이스는 마이크로 바늘시스템을 피부에 삽입하고 올리고핵산이 포접된 겔패취 제제를 마이크로 바늘시스템에 덮는 방식인데 이때 이온영동을 패취겔 제제의 상단에 장치한 형태의 것이다. 이온영동 단독으로 응용하였을 때를 비교하여 마이크로 바늘시스템을 사용하였을 때가 약물의 침투가 약 100배 이상 증진되었다. 전기영동이 적용이 안 되었을때 즉, 수동 확산만으로 적용이 되었을 때는 마이크로 바늘시스템으로 처리한 실험군이 대조군에 비하여 약물의 전달이 증진되었다. 피부의 조직학적 소견으로 볼때는 마이크로 바늘시스템을 사용하였을 때 올리고핵산이 약 700~800 μm 정도의 깊이까지 전달되는 것으로 나타났다. 반대로 마이크로 바늘시스템이 적용이 되지 않았을 경우에는 피부의 아주 상단층에 낮은 농도로 분포되어 있음을 확인하였다. 또한 마이크로 바늘시스템을 병용하여 약물의 농도 증가, 전류의 증가 및 약물 투여시간의 증가 등이 약물 전달율이 증가함을 나타내었다. 이외에도 데스모프레신과 사람의 성장 호르몬에도 적용되어 유사한 결과를 얻었다.[25]

이 연구에 사용된 주사바늘들은 Alza사에 의하여 제안된 마이크로 프로젝션(microprojection) 시스템이라고 명명되었다. 이는 스테인레스강 또 티타늄으로부터 에칭으로 제조되었는데 430 μm 높이의 2 cm^2 면적에 480개가 주사바늘들이 배열된 **그림 4**와 유사한 형태이다. 이를 여러 약물의 배합처방에도 동일하게 실험을 수행하였는데, 가장 좋은 전달율이 16 mg/day에 다다름이 확인되어 올리고핵산의 치료영역에 충분한 것으로 나타나 장래가 촉망되고 있다.

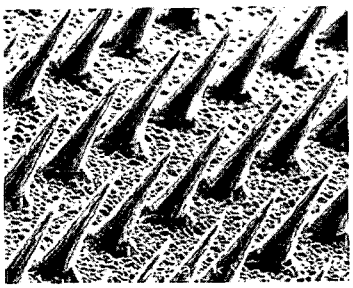


그림 3. 마이크로 바늘시스템에 처음 선보인 것으로써 실리콘 웨이퍼를 전자에칭에 의하여 제조된 150 μm 크기의 마이크로 바늘다발시스템.[19]

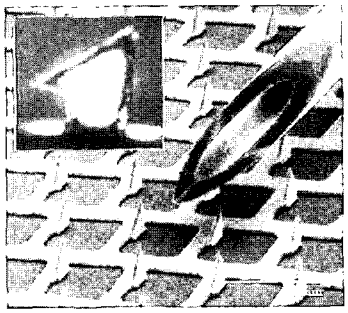


그림 4. 당뇨병이 유발된 쥐에 인슐린을 투여하기 위하여 제조된 마이크로 바늘다발시스템. 스테인리스강 시이트를 레이저의 에칭에 의하여 1000 μm 크기의 바늘다발을 제조하였음.[27]

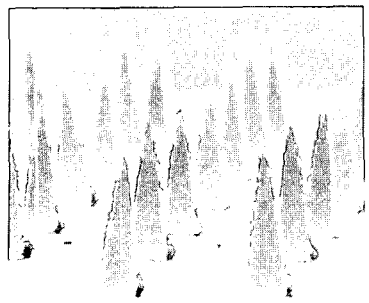


그림 5. 당뇨병이 유발된 쥐에 인슐린을 투여하기 위하여 제조된 마이크로 바늘다발시스템. 스테인리스강 시이트를 레이저의 에칭에 의하여 1000 μm 크기의 바늘다발을 제조하였음.[26]

2.3.3 인슐린 전달용 "패취에 함께 찌르는 방식"

Martanto 등이[26] 시도한 당뇨병이 유발된 헤어리스 쥐의 *in vivo* 실험에서는 마이크로 바늘시스템을 고속도 주사기를 사용하여 피부 내로 주입하였고 현미경을 이용하여 육안으로 확인하였다. 인슐린 용액은 마이크로 바늘시스템의 각 바늘 상단부에 도포시킨 후 피부에 찌르고 4시간 동안 부착시켜 놓았다. 직후에 혈액의 글루코오스 농도 레벨은 8%까지 감소한 반면 대조군에는 혈당 강하가 거의 없는 것으로 나타나 본 아이디어가 옳음을 증명하였다. 인슐린의 농도를 상승시키거나 마이크로 바늘의 삽입시간을 감소시킴에 따라 혈당 레벨이 감소하였다. 이 연구에는 **그림 5**에 나타난 것과 같은 형태의 날카로운 사각팁 형태(75×200 μm 단면 크기), 및 1000 μm 길이의 바늘이 105개가 장착되었다. 이 바늘은 스테인레스 강판에 레이저로 직접 제조하였다.

2.3.4 단백질 백신 전달체용 "약물 도포 후에 마이크로 주사바늘로 찌르는 방식"

Maritato 등은[27] 모델 단백질 항원으로 오발부민을 선택하고 이를 마이크로 바늘시스템 표면에 도포하였다. 마이크로 바늘은 항원을 코팅 후에 건조하여 필름형태로 도포하고 헤어리스 기니피그의 피부 내에 삽입하여 약물을 투여하였다. 이때 삽입된 깊이는 평균 100 μm이었고 최대 침투 깊이는 300 μm였다. 여러 농도로 투여되었고 그리고 마이크로 바늘의 수를 달리하여 항원을 투여하였다. 바늘 표면으로부터 서방화되는 항원은 비교적 빠른 속도로 즉 5초 이내에 20 μg의 양으로 투여되었다. 프라임-플러스-부스트 방법으로 항체의 응답을 측정한 결과 본 마이크로 바늘 전달법과 피부 내에 주사한 것과 유사하였으며 동일한 항원으로서 피하 또는 근육내 주사에 비하여 50배 이상의 효과를 나타남을 확인하였다. 이러한 투여방식 즉, 피부내 전달방식의 효과적인 면역반응은 표피 기저 내에 있는 랑게르한스세포들의 항원성이 발현하는데서 기인한다고 해석되었다. 항원과 글루코사미닐 뮤라밀 디펩타이드 보조제를 병용하였더니 항체 응답성이 좀 더 증가하였다. 또한 데스모프레신이 도포된 마이크로 바늘시스템으로부터의 경피전달에 대한 연구도 진행되어 우수함이 확인되었다.[25]

이 연구에서 사용된 마이크로 바늘배열(마이크로돌기)은 티타늄시이트를 산 용액을 이용하여 에칭하여 330 μm의 크기로 만들었고 총 크기는 1~2 cm^2이며 cm^2당 190개의 바늘이 장착되었다. 이 방법으로써 단백질 항원 전달체가 마이크로 바늘을 이용하여 훌륭하게 항체를 생성시켰으며 마이크로 바늘 위에 항원을 건조도포시킨 방법 또한 유효함이 확인되었다.

2.3.5 DNA 백신전달체 "약물을 바늘에 침지시킨 후 미세 찰과상 만드는 방법"

Mikszta 등은[28] 마이크로 바늘시스템을 이용하여 naked 플라스미드 DNA를 전달하려 하였다. 마이크로 바늘시스템을 DNA 용액에 침지하고 쥐의 피부에 수회 긁어서 마이크로 크기의 찰과상을 일으켰다. 루시퍼라제 레포터 유전자의 발현이 피부 상에 도포하였을 때와 비교하여 2800배 이상의 상승효과를 확인하였다. 마이크로 바늘시스템 전달을 이용하여 B형 간염 백신 표면 항원을 갖는 플라스미드 DNA를 전달시켰더니 면역응답을 유도하였고 전통적인 피하주사에 비교해 볼 때 유도능은 훨씬 강력하였고 편차도 일정한 것으로 나타났다.

이 연구에서 사용된 마이크로 바늘시스템의 각 바늘의 형태는 끝이 움푹한 형태의 마이크로바늘 형태로써 **그림 6**에 나타냈듯이 50~200 μm 길이에 1 cm^2 면적의 크기로 제작되었다. 이 "마이크로 증진(micro-enhancement) 배열"은 실리콘 웨이퍼에 리소그래피와 수산화칼륨 용액의 에칭으로 만들어졌다. 본 일련의 연구의 중요성은 마이크로 바늘시스템을 이용하여 DNA 백신의 전달도 가능하였으며 이 바늘들이 꼭 뾰족하지 않아도 즉, 뭉툭한 팁형태의 마이크로 바늘을 이용하여 피부를 긁기만 하여도 약물침투가 증가되는 것을 확인하였다.

2.4 중공마이크로 주사바늘시스템

앞에서 예로 들은 여러 마이크로 바늘시스템은 바늘이 딱딱하고 견고한 솔리드 시스템들인데 이에 비하여 이 바늘들에 구멍이 뚫린 중공사 형태의 바늘을 사

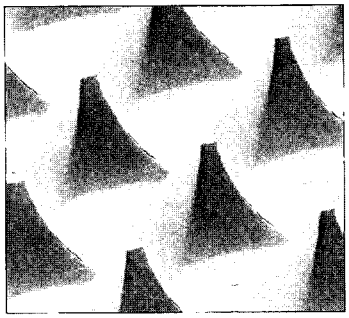


그림 6. 실리콘 웨이퍼를 화학적 에칭에 의하여 200 μm 크기의 마이크로 바늘시스템(microenhancer array)를 제조하였고 이는 백신 전달체로 응용하기 위하여 플라스미드 DNA 용액에 침지하여 피부에 응용하였다.[28]

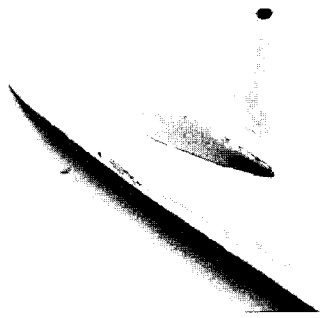


그림 7. 고분자 몰드위에 전기도금에 의하여 제조된 500 μm 크기의 종공마이크로 주사바늘시스템으로 바늘 삽입 및 파단강도 측정에 사용되었다.[32]

용하면 약물주입이 비교적 정확한량으로 그리고 좀더 빠른 속도로 주입될 수 있다. 중공마이크로 주사바늘시스템의 여러 제조법에 대하여 제안되기는 하였지만 실제 적용에 있어서는 아직 초보 단계이다.

McAllister 등은[23] 단 하나의 유리로된 중공마이크로 바늘을 당뇨병이 유발된 헤어리스 마우스에 30분 동안 인슐린을 주입하엿다. 인슐린이 주입된 5시간 이후에 혈당이 70% 이하로 강하됨이 나타냈었다. 이 중공마이크로 바늘은 마이크로유리피펫 제조기계를 이용하여 지름 60 μm의 것을 제조하였고 피부에 500~800 μm 깊이로 주입되었다. 유사한 연구로는 Stoeber 등이[29] 중공마이크로 주사바늘시스템을 이용하여 닭의 허벅지에 주사되었다. Chen 등은[30] 중공마이크로 주사바늘을 이용하여 뇌조직에 화학적 자극을 주기위하여 사용되었고 Smart 등은[31] 피부로부터 혈당량을 나노리터 단위로 측정하기위하여 단 하나의 중공마이크로 바늘을 사용하였다.

3. 마이크로 바늘시스템을 통한 약물주입의 메카니즘

현재까지 고찰한 마이크로 바늘시스템에 대한 대부분의 연구는 제조법과 이의 약물 전달의 가능성에 대하여 초점이 맞추어졌다. 마이크로 바늘시스템의 피부에 대한 삽입 메카니즘은 거의 다루어진 연구가 없으나 사실은 임상적용에 있어서는 아주 중요하다. 아주 정확한 형태와 물리적 성질을 갖는 마이크로 바늘시스템만이 피부를 정확이 뚫을 수 있고 따라서 정확한 약물의 양이 전달될 수 있기 때문이다. 어떠한 디자인은 단지 손에 의해서 만이 피부에 삽입될 수 있도록 디자인된 반면 어떠한 모델에 있어서는 고속으로 피부에 삽입하게 디자인된 것도 있다. 마이크로 바늘의 삽입에 너무 많은 힘이 소요되면 바늘이 삽입되기 전에 부러지거나 구부러져 사용할 수 없게 된다.

표 1. 그림 1에 나타낸 피부 바늘시스템의 여러 제원

직경	1.43 cm	길이	2.8 cm
반지름	0.75 cm	면적	12.58 cm^2
전체 톱니수	3360 개	톱니 높이	230 μm
톱니 줄간격	740 μm	라인당 톱니수	93 개
톱니간 거리	580 μm	전체 톱니 라인수	36 개
cm^2당 구멍 개수	267 개	탑 부분 톱니 크기	56 μm

따라서 Davis 등이[32] 다각적으로 정교하게 실험하였는데 예를 들면 마이크로 바늘시스템이 파쇄될 때 소요되는 힘, 삽입에 소요되는 힘 및 바늘의 기하학적 형태와 물리적 성질과의 관계들이었다. 이 연구에서는 **그림 7**에서 사용된 중공형태의 금속제 마이크로 바늘이 사용되었는데 바늘 팁의 지름은 30~80 μm, 주사바늘의 두께는 5 μm, 그리고 길이는 500 μm 이었다.

마이크로 바늘시스템의 기하학적 형태가 삽입에 필요한 힘의 영향을 결정하기 위하여 각각의 마이크로 바늘시스템의 사람 피부에 삽입하여 바늘이 침투하는데에 따른 소요되는 힘과 피부에 대한 저항력을 측정하였다. 0.1에서 0.3 N(즉 10~100 g 무게 정도)의 힘으로 삽입하였는데 바늘 팁의 면적에 선형으로 의존됨을 확인하였다. 삽입하는데 필요한 힘은 중공마이크로 바늘과 솔리드 바늘의 경우와 같고 팁 반지름인 경우에는 삽입하기에 동일한 힘이 소요되었다. 이러한 일련의 연구는 피부가 마이크로 바늘이 움푹 들어가게 하기에 필요한 유연성은 가지지 않는 것으로 해석되었다.

마이크로 바늘시스템의 기하학적 형태가 파단하중에 대한 영향을 결정하기 위하여 개개의 마이크로 바늘을 딱딱한 표면에 이들이 파단날 때 까지 압력을 가하였다. 이때 파단하중은 0.5~0.6 N이었다. 파단하중은 마이크로 바늘의 두께가 증가할수록, 두께 각도 증가함에 따라서 증가함을 나타냈으나, 팁 반경에는 무관하였다. 이러한 결과는 유한요소 모델링에 의한 유추와 잘 일치함을 보였다. 삽입하중에 대한 파단하중의 비율은 안전도로 생각될수 있다. 이 값이 클수록 마이크로 바늘의 부러짐과 구부러짐이 없이 피부에 삽입된다는 뜻이다. 테스트되었던 대부분의 마이크로 바늘시스템의 안전도는 1 이상이었고 어떤 형태의 것은 10 이상도 되었다. 마이크로 바늘시스템의 안전도가 높일 수 있는 경우에는 팁 반경이 적고(피부로의 삽입이 쉽고, 즉 마이크로 바늘이 날카로움) 바늘 두께가 클 경우(힘이 강한것을 나타냄)인 것으로 나타났다.

4. 마이크로 바늘시스템에 의해서 생성되는 통증감소

마이크로 바늘시스템의 가장 좋은 점 중의 하나는 무통증으로 약물을 전달할 수 있다는 점이다. 피부의 각질층은 신경 조직이 없기 때문에 마이크로 바늘시스템이 통과할 때는 피부의 신경조직을 건드리지 않는다는 점이다. 실제적으로 마이크로 바늘시스템이 신경조직이 발견되는 즉, 각질층 바로 상부의 10~20 μm 정도의 위치에 생체활성의 표피층에 삽입되지 않는다는 증거는 없다. 대신 각각의 마이크로 바늘은 최소한 표피층에는 삽입되고 때에 따라서 진피표층까지도 삽입되는 것으로 밝혀졌다. 그럼에도 불구하고 마이크로 바늘은 통증이 없음이 거의 확실하고 이는 마이크로 바늘의 상대적으로 아주 작은 사이즈가 신경조직을 건드리는 것을 감소시키고 따라서 고통감각을 자극시키는 것을 감소시키는 것이라고 해석되었다.

Kaushik 등은[33] 만약에 마이크로 바늘시스템이 환자들에 의해서 통증이 인지되는지에 대하여 연구하였다. **그림 3**에 나타난 것과 같은 마이크로 바늘시스템을 사용하여 12개의 표본에 삽입하여 대조군으로는 피부에 평평한 표면으로 누르는 것과 그리고 26게이지의 보편적인 주사기의 바늘로 삽입하였다. 평평한 표면에 의해서 생성된 통증이 없는 것과 마이크로 바늘시스템에 의해서 생성된 통증이 없는 것에 대하여는 구별되지 못하였으나 26게이지 주사바늘에 의해서 생성된 통증은 감지됨에 의하여 마이크로 바늘시스템이 통증이 없음을 확인하였다. 다른 일련의 연구에 의하여서도 마이크로 바늘 시스템의 통증이 없음이 확인되었다.[28,31]

5. 결론

이상과 같이 간단하나마 마이크로 바늘시스템을 이용한 경피 전달시스템의 연구에 있어서 훌륭하게 적용됨을 알았고 바늘 사이즈의 크기, 형태 및 소재별로도 비교적 용이하게 제조됨을 알았다. 중공형태의 주사바늘시스템과는 달리 마이크로 바늘시스템에서는 "패취와 함께 찌르는 방식", "패취와 함께 찌르는 방식", "약물 도포 후에 마이크로 주사바늘로 찌르는 방식"의 방식등에 의하여 저분자 약물부터 DNA, 올리고핵산, 백신, 고분자 약물에 이르기까지 전달이 훌륭하게 일어남을 확인하였으며, 중공형태의 마이크로 주사바늘시스템을 이용해서도 피부내로 마이크로량의 주사도 가능함을 보였다. 특히 *in vivo* 실험에서 단백질, DNA 및 백신 등의 전달에도 항원이 생성됨을 확인하였다. 적당한 마이크로 바늘의 디자인은 피부를 통한 삽입이 용이함을 확인하였으며 이때 바늘의 손상과 환자의 통증이 없음은 물론이다. 최근에 국내의 순수 마이크로 MEMS 기술에 의하여 무통증 채혈 마이크로 바늘시스템이 개발되었고(**그림 8**) 또한 본 연구실에서도 에칭에 의한 스테인레스강 피부침을(**그림 9**) 개발하여 국내에서도 이 분야의 많은 infra structure가 갖춰져 있다고 사료되며 이들 기반 기술을 바탕으로 여러 응용연구가 병행되어야 할 것이다. 본 연구 특성상 바이오 MEMS 연구자, 생체재료 연구자를 위시하여 약학자, 수의학자 등을 엮는 다학제간의 연

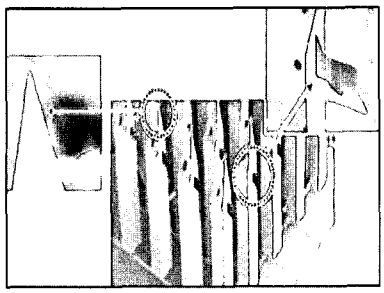
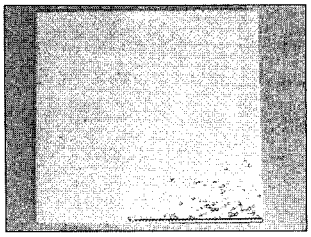
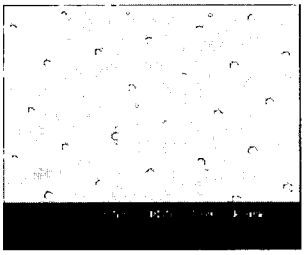


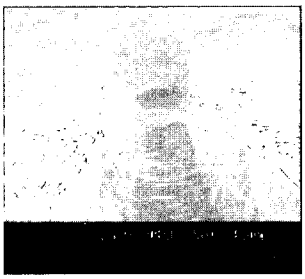
그림 8. 최근 국내 연구진에 의하여 개발된 무통증 채혈 마이크로 바늘시스템.



(a) 테이퍼 형태의 피부침



(b) SEM 관찰 사진(×60)



(c) 피부침의 형태(×1000)

그림 9. 본 연구팀에 의하여 개발된 피부침. 이는 에칭에 의하여 스테인레스강에 테이퍼 형태의 피부침을 제조하여 백신의 피부전달에 응용하고 있다. (a) 테이퍼 형태의 피부침, (b) SEM 관찰 사진(x60), (c) 피부침의 형태(x1000).

구는 필수적이며 국가 및 관련기관에서도 정책적인 지원을 아끼지 말아야한다. 이러한 일련의 연구결과들은 마이크로 바늘시스템을 통한 약물전달체의 새로운 수단으로써 제공할 것을 확신한다.

감사의 글 : 본 총설 중에 본 연구자에 의하여 이루어진 것은 산업자원부의 차세대 성장동력산업에 의하여 이루어져 이에 감사드립니다.

참고문헌

1. G. Khang, J. M. Rhee, J. K. Jeong, J. S. Lee, M. S. Kim, S. H. Cho, and H. B. Lee, *Macromol. Res.*, **11**, 207 (2003).
2. H. B. Lee and G. Khang, Chap. 1, Perspective for drug delivery system, in *High Efficiency Anticancer Drug using Polymeric Biomaterials*, H. B. Lee, Editor, Munundang Publishing Co., Seoul, pp 1-18, 2004.
3. G. Khang, J. M. Rhee, and H. B. Lee, Chap. 8, Drug delivery system using osmotic pump, in *High Efficiency Anticancer Drug using Polymeric Biomaterials*, H. B. Lee, Editor, Munundang Publishing Co., Seoul, pp 135-54, 2004.
4. G. Khang, J. K. Jeong, and J. S. Lee, Chap. 12, Imorovement of bioavailability for poorly water soluble drug using polymeric nanovehicles, in *High Efficiency Anticancer Drug using Polymeric Biomaterials*, H. B. Lee, Editor, Munundang Publishing Co., Seoul, pp 171-85, 2004.
5. G. Khang, J. K. Jeong, J. K. Lee, J. M. Lee, and H. B. Lee, *Polymer Sci. Tech.*, **13**, 342 (2002).
6. K. D. Hong, Y. S. Ahn, W. Y. Jang, M. S. Kim, S. H. Cho, G. Khang, H. G. Lee, and H. B. Lee, *Polymer Sci. Tech.*, **15**, 132 (2004).
7. R. L. Bronaugh and H. I. Maibach, Percutaneous Absorption: Drugs-Cosmetics-Mechanisms-Methodology, Marcel Dekker, New York, 1999.
8. E. Touitou, *Expert Opin. Biol. Ther.*, **2**, 723 (2002).
9. B. Barry and A. Williams, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **56**, 603 (2003).
10. G. Cevc, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **56**, 675 (2004).
11. Y. Kalia and R. Guy, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **48**, 159 (2001).
12. V. Preat and R. Vanbever, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **56**, 659 (2004).
13. A. Doukas, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **56**, 559 (2004).
14. S. Mitragotri and J. Kost, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **56**, 589 (2004).
15. R. H. Champion, J. L. Burton, D. A. Burns, and S. M. Breathnach, *Textbook of Dermatology*, Blackwell Science, London, 1998.
16. M. S. Gerstel and V. A. Place, Drug delivery device, US Patent, 3,964,482 (1976).
17. Korea Patent 1993-0000062, Korea Patent 1993-0003115, Korea Patent 1995-0000061, Korea Patent 1996-0004299.
18. (a) H. B. Lee, *Chem World*, **34**, 562 (1994), (b) B. C. Shin, S. Y. Oh, H. B. Lee, Y. D. Park and K. H. Lee, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **26**, 315 (1996).
19. S. Henry, D. McAllister, M. G. Allen, and M. R. Prausnitz, *J. Pharm. Sci.*, **87**, 922 (1998).

20. M. R. Praunsnitz, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **56**, 581 (2004).
21. E. D. Jenner, *Inquiry(1798) and The Complete Letters of Lady Mary Wortley Montagu*, R. Halsband, Editor, Oxford, Clarendon Press, Vol. 1, p. 338, 1965.
22. S. Hashmi, P. Ling, G. Hashmi, M. Reed, R. Gaugler, and W. Trimmer, *BioTechniques*, **19**, 766 (1995).
23. D. V. McAllister, P. M. Wang, S. P. Davis, J. -H. Park, M. G. Allen, and M. R. Prausnitz, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **100**, 13755 (2003).
24. W. Lin, M. Cormier, A. Samiee, A. Griffin, B. Johnson, C. Teng, G. E. Hardee and P. Daddona, *Pharm. Res.*, **18**, 1789 (2001).
25. M. Cormier and P. E. Daddona, Macroflux technology for transdermal delivery of therapeutic proteins and vaccines. *In; Modified-Release Drug Delivery Technology*, ed. by M. J. Rathbone, J. Hadgraft, M. S. Roberts, and Marcel Dekker, New York, 589, 2003.
26. W. Martanto, S. Davis, N. Holiday, J. Wang, H. Gill, and M. Prausnitz, *Proc. Inter. Symp. Controll. Release Bioactive Mater.*, 666 (2003).
27. J. A. Matriano, M. Cormier, J. Johnson, W. A. Young, M. Buttery, K. Nyam, and P. E. Daddona, *Pharm. Res.*, **19**, 63 (2002).
28. J. A. Mikszta, J. B. Alarcon, J. M. Brittingham, D. E. Sutter, R. J. Pettis, and N. G. Harvey, *Nat. Med.*, **8**, 415 (2002).
29. B. Stoeber, and D. Liepmann, *Proceed. Inter. IEEE-EMBS Special Topic Conference on Microtech. in Medicine, and Biology*, 34 (2000).
30. J. Chen and K. D. Wise, *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, **44**, 760 (1997).
31. W. H. Smart and K. Subramanian, *Diabetes Technol. Ther.*, **2**, 549 (2000).
32. S. P. Davis, B. J. Landis, Z. H. Adams, M. G. Allen, and M. R. Prausnitz, *J. Biomech.*, **37**, 1155 (2004).
33. S. Kaushik, A. H. Hord, D. D. Denson, D. V. McAllister, S. Smitra, M. G. Allen, and M. R. Prausnitz, *Anesth. Analg.*, **92**, 502 (2001).