

경제적이고 효과적인 경피 약물전달을 위한 3차원 구조의 코팅 고분자 마이크로니들

이한솔 · 박정환[†]

가천대학교 바이오나노학과

(2014년 2월 4일 접수, 2014년 2월 17일 수정, 2014년 2월 27일 채택)

3-Dimensional Coating Polymer Microneedles for Economical and Efficient Transdermal Drug Delivery

Han-Sol Lee and Jung-Hwan Park[†]

Department of BioNano Technology and Gachon BioNano Research Institute, Gachon University,
Seongnam-si, Gyeonggi-do 461-701, Korea

(Received February 4, 2014; Revised February 17, 2014; Accepted February 27, 2014)

초록: 고분자 마이크로니들은 몰딩 공정으로 쉽고 저렴하게 생산할 수 있지만 3차원 고분자 마이크로 구조체에 수용액 기반의 약물 코팅은 어려움이 있다. 2차원 형태의 평면 금속 마이크로니들에 약물을 코팅한 기존의 코팅 마이크로니들과 비교하여 볼 때 3차원 구조의 고분자 마이크로니들은 코팅 면적이 2배 넓고 단위면적당 마이크로니들의 수를 크게 증가시킴으로써 두 배 이상의 약물을 경피를 통해 전달할 수 있다. 증점제와 계면활성제 첨가 방법의 경우 2차원의 평면에는 균일한 코팅을 얻을 수 있었지만 3차원 구조의 고분자 마이크로니들 표면에서는 만족할 코팅을 얻지 못했다. 하지만, 고분자 마이크로니들 표면을 금속 코팅 혹은 UV/ozone으로 처리한 경우 3차원의 마이크로니들 표면에 만족할 코팅을 얻을 수 있었으나 금속 코팅의 경우 피부에 찌르고 제거하는 과정에서 금속이 피부 안에 남는 안전성 문제가 있어 UV/ozone을 최종 표면 처리 방법으로 선정하였다. 이렇게 처리한 고분자 마이크로니들 표면에 calcein이 첨가된 코팅물질로 코팅된 마이크로니들은 15분 이상의 피부 투여로 코팅물질을 성공적으로 진피층까지 전달할 수 있었다.

Abstract: Polymer microneedles can be fabricated by a micromolding method, an easy and cost-effective method. However, it is not easy to achieve uniform coating with an aqueous coating solution due to hydrophobic surface of polymer microneedles. 3-Dimensional coating polymer microneedles could deliver more than twice as much dose as in-plane metal microneedles by increasing coating area and the number of microneedles per unit area. A uniform coating was not obtained by addition of additives in the coating solution. The satisfied coating was achieved by treatment of surface of polymer microneedle with metal deposition and UV/ozone, and UV/ozone treatment was an ultimate surface treatment method based on biological safety. Calcein coating polymer microneedles were prepared by using UV/ozone treatment and followed dip-coating, and they delivered calcein in porcine skin successfully after 15 min of insertion.

Keywords: coating polymer microneedle, 3-dimensional polymer microstructure, transdermal drug delivery, UV/ozone, safety.

서 론

마이크로니들은 새로운 능동적 방식의 경피 약물 전달 시스템이다. 피부에 찌름에 의해 각질에 통로를 형성하여 약물의 피부에 대한 투과도를 증가시키고, 500 Da 이상의 친수성 약물을 통증이 없이 전달할 수 있다.¹ 마이크로니들의 종류에는 피부과에서 사용되는 마이크로니들 롤러와 같이 구멍을

만들고 난 후 약물을 도포하는 솔리드 형태의 니들과 니들 자체에 약물이 들어있어 피부 안에서 녹으면서 약물을 전달하는 용융형 니들, 니들 위에 약물이 코팅되어있는 코팅 니들이 있다.^{2,3} 이 중 코팅 마이크로니들은 표면에 유효성분이 도포되어 피부로 투여 후 빠르게 체내에 녹아 다른 형태의 마이크로니들 보다 빠르게 약물을 전달할 수 있는 장점이 있다.^{1,3,4}

기존의 코팅 마이크로니들은 2차원 형태의 in-plane 마이크로니들로, 금속으로 만들어져서 친수성 약물의 코팅이 쉬운 장점이 있다.⁵ 사용되는 금속은 주로 스테인리스 금속이나 티

[†]To whom correspondence should be addressed.
E-mail: pa90201@gachon.ac.kr

타늄과 같이 생체 친화성이 있는 금속으로 제작된다.⁵ 금속 sheet로부터 laser cutting, wet etching의 기술과 같은 금속 절단 기술을 이용하여 형태를 만들고 electropolishing의 추가공정을 통하여 2차원의 끝이 뾰족한 마이크로니들이 만들어진다.^{4,6} 마이크로니들에 약물을 코팅하는 방법으로는 dip 코팅이나 spray 코팅, roller 코팅 방식을 이용한다.^{6,8} 코팅니들에 의해 전달되었던 물질로는 백신, 호르몬, 리도카인과 같은 다양한 분자량의 약물이 있으며^{8,9} 약물의 표면 위에 고른 코팅을 위해 계면활성제와 증점제와 같은 첨가제가 들어간다.⁵ 하지만, 기존의 in-plane 기반의 코팅 마이크로니들은 이차원적인 구조로 인해 좁은 면적을 가지고 있고 마이크로니들을 금속 sheet로부터 절단하는 과정에서 마이크로니들이 차지하고 있던 면적은 사용할 수 없기 때문에 코팅되어 전달되는 약물의 양이 적다. 그리고 금속 기반의 공정방법으로 인해 대량 생산을 위한 제작가격이 비싸다. 또한 2차원의 in-plane 형태이기 때문에 피부에 찌르는 순간 buckling에 의해 휠 수가 있으며, 이로 인해 마이크로니들 투과 실패의 문제가 발생할 수 있다.^{10,11}

코팅 마이크로니들의 장점인 유효성분을 피하로 빠른 전달을 이용하면서 안전하고 경제적인 마이크로 마이크로니들을 제조해야 할 필요가 있다. 그리하여 FDA로부터 허가를 받은 생체 적합한 생분해성 고분자와 경제적인 마이크로몰딩 기술을 이용하여 3차원 구조체인 고분자 마이크로니들을 준비하고 이로부터 약물을 코팅하여 코팅 마이크로니들을 준비하였다. 생분해성 고분자로 만들었기 때문에 후시 마이크로니들의 일부가 피하에 남아도 문제가 되지 않고 몰딩 공정을 이용해 마이크로니들을 준비하기 때문에 마이크로니들을 제작하기에 경제적이다.¹² 또한 고분자 마이크로니들이 3차원 구조체로 구조 역학적으로 안정하고 in-plane에 비해 넓은 면적을 가지고 있어서 코팅 시 전달되는 약물의 양이 비교적 많다는 장점이 있다.¹¹ 하지만, 고분자 마이크로니들은 소수성을 가지고 있는 마이크로 구조체이기 때문에 친수성의 약물을 코팅하기 어렵다. 마이크로 구조체에 균일하게 약물을 코팅하는 것은 정량의 약물을 전달하기 위해 중요한 부분이다. 코팅의 불균일은 피하에 전달되는 약물이 벗겨지거나 전달량의 변화를 만들 수 있기 때문에 고려해야 한다.

본 연구에서는 몰딩으로 준비된 PLA 생분해성 고분자 마이크로니들에 균일한 두께의 코팅물질이 코팅되는 조건을 찾기 위해 고분자 마이크로니들의 표면을 개질하고 코팅용액의 성분을 조절함으로써 최적 조건을 찾았고 제작된 코팅 마이크로니들의 약물의 전달 특성을 관찰하였다.

실 험

고분자 마이크로니들의 제조. 본 실험에서 사용한 마이크로니들은 마이크로 몰딩 기법을 이용하여 준비하였다.¹² 간단

하게 정리하면 준비된 마이크로니들 몰드 안에 용융고분자를 가압하에서 제작하는 방식이다. Polydimethylsiloxane(PDMS, Sylgard 186, Dow Corning, MI)를 이용하여 마이크로니들 마스터 구조체로부터 준비된 마이크로니들 몰드 안에 poly(lactic acid)(PLA, Lakeshore Biomaterials, Birmingham, AL)를 넣고 200 °C의 vacuum oven(EYELA, Tokyo, Japan)에서 고분자를 용융한 후 70 kPa의 감압 하에서 몰드 구멍 안으로 고분자를 채워서 제작하였다. 실온에서 고분자를 굳힌 뒤 몰드에서 고분자를 제거하여 PLA 마이크로니들을 완성하였다.

첨가제에 따른 코팅 조절. 마이크로니들 물질 위에서 코팅 용액의 퍼짐과 건조 후 코팅물질과 마이크로니들 물질 사이의 접착을 좋게 하기 위해 첨가제를 넣었다. 첨가제는 코팅 용액을 조절하기 위한 증점제, 퍼짐을 조절하기 위한 계면활성제, 안정화제가 첨가되었다. 수용액 내에 1%(w/v) carboxymethyl-cellulose sodium salt(CMC, Sigma-Aldrich)의 증점제를 넣은 용액 I와, CMC 1%와 1%(w/v) Tween 80 (Sigma-Aldrich)의 계면활성제를 넣어준 용액 II, 또 CMC 1%와 Tween 80 1%와 1%(w/v) Trehalose(Sigma-Aldrich)이 포함된 용액 III을 준비하였다. 기포가 제거된 첨가제가 포함된 각각의 약물 혼합 용액을 마이크로니들 위에 마이크로 피펫으로 25 µL 떨어뜨리고 뒤집어 스탠드에 고정시킨 후 바로 vacuum oven 안에 넣었다. 30분 동안 25 °C와 70 kPa의 감압 조건에서 건조시켜 준다.

첨가제에 따른 코팅 상태와 접착상태 비교. 첨가제에 따른 표면 상태 관찰은 마이크로니들이 없는 PLA plate와 마이크로니들 구조체가 있는 샘플에서 실시하였다. 마이크로니들에 코팅된 약물의 정량적인 표면상태를 관찰하기 위해 PLA plate에 용액 I, 용액 II, 용액 III을 코팅한 다음 α -step surface profiler(Alpha-Step, Tencor 200)를 이용하여 표면의 굴곡과 상태를 보았다.

3차원 구조체인 마이크로니들이 있는 마이크로니들 array에서 각각의 코팅 용액에 따른 코팅표면 상태와 접착상태를 관찰하기 위해 scanning electron microscopy(SEM, JSM-7001F, JEOL Ltd., Tokyo, Japan)을 이용하여 마이크로니들의 표면 균일도를 관찰하고 코팅 물질이 마이크로니들 전체 면적에서 성공적으로 덮고 있는 면적을 정량화하였다.

물리적 처리를 이용한 고분자 마이크로니들 표면 변환. 코팅 용액을 도포하기 전에 마이크로니들이 없는 PLA 평판과 마이크로니들에 물리적인 처리를 하여 고분자 표면을 변환하였다. 변환방법은 금속 코팅, UV/ozone 처리 방법을 사용하였다. 금속 코팅의 종류에는 Au 코팅과 Pt 코팅이 있으며, 1) 마이크로니들 위에 Au를 코팅하기 위해서 ion-coater(KIC-1A, COXEM, Korea)를 사용하여 7 mA에서 140초씩 3번 반복하여 코팅하였다. 2) Pt도포를 위해서 thickness control unit(Cressington sputter coater, Dortmund, Germany)로 20 mA 90초씩 3번 코팅을 하여 24.3 nm 두께의 Pt를 코팅하

었다.

추가적인 물리적 처리 방법으로는 UV/ozone 처리 방법으로 UV-ozone cure system(MT-UV-O 05, Minuta Tech, Korea) 장치를 이용하여 16 W 세기에서 PLA 마이크로니들을 처리하였다.

물리적 처리 후 표면 특성 관찰. 금속 코팅과 물리적 처리 이후 PLA의 표면 성질 변화를 관찰하기 위하여 contact angle analyzer(Phoenix 300, Surface Electro Optics Co. Ltd., Suwon, Korea)를 이용해 각각의 처리가 된 PLA 평판에 대한 코팅용액 III의 접촉각을 측정하였다. 각각의 샘플을 3번 측정 후 평균을 내었다.

3차원의 마이크로니들 구조체에서 위에서 언급한 동일한 조건의 표면 처리 후 동일 코팅 용액을 떨어뜨리고 동일 조건으로 건조한 샘플을 각각 준비하여 SEM을 이용해 마이크로니들에서의 코팅 균일도와 성공적인 코팅 면적을 확인하였다.

표면 처리방법의 안정성과 약물 전달 확인. 금속인 Pt가 표면 처리된 마이크로니들의 안전성을 보기 위하여 동일 코팅 용액을 코팅, 건조 후 돼지 피부에 찌르고 제거하였다. 본 실험에서 사용한 돼지 피부는 -70 °C에서 보관한 뒤 사용 전에 상온에서 30분 정도 녹인 후 사용하여 피부 안의 수분 함량을 *in vivo* 상태와 유사하게 준비하였다. 그리고 돼지 피부가 실제 사람 피부와 비슷한 기계적 성질을 갖게 하기 위해 핀을 이용하여 각 모서리를 잡아 당겨 주었다. 피부에 가압장비(HAP-0015, Hana Technology)를 이용하여 5 kg의 힘으로 15분을 찌르고 빼낸 뒤 optical microscope(sv-35, Sometech, Seoul, South Korea)을 이용하여 찌른 부위의 피부 내에 금속이 남았는지 확인하였다. 또한 UV/ozone 처리를 한 마이크로니들 위에 눈으로 확인 가능할 수 있게 carmaine(Sigma) 2%(w/v)이 함유된 용액 III로 코팅한 마이크로니들을 동일 조건으로 돼지 피부에 찌르고 빼낸 후 약물이 피부에 의해 밀림이 발생하였는지 확인하기 위하여 피부 표면의 코팅물질 잔류를 광학 현미경으로 관찰하였다.

시간에 따른 약물 전달 및 확산. 모델약물이 마이크로니들 위에 코팅된 후 피부 투과 후 투여 시간에 따른 약물 전달 정도를 확인하기 위하여 관찰하기 쉬운 형광물질인 calcein(Sigma-Aldrich)을 모델약물로 사용하였다. 최종 코팅용액은 용액 III에 calcein 0.1% 함유된 용액이다. 실험에 사용한 돼지 피부는 위에서 언급한 피부와 동일하게 준비하였고, 피부 위에 동일한 힘으로 마이크로니들을 5, 10, 15, 20분 동안 찌러 주었다. 마이크로니들을 찌르고 난 뒤 피부 겉에 묻은 calcein은 제거하였고, 마이크로니들에 잔류된 calcein은 fluorescence microscope(Eclipse TE2000-U, Nikon, Tokyo, Japan)로 관찰하였고, 피부 내 calcein의 분포는 confocal microscope(Nikon, C1 confocal, Japan)를 이용하여 관찰하였다.

결과 및 토론

마이크로니들의 외형적 특성. 실험에 이용된 마이크로니들은 3차원 형태의 피라미드 모양이며 49 mm²의 면적에 100개의 마이크로니들이 있으며, 마이크로니들 한 개의 밑변이 250 μm, 높이가 600 μm이다. 마이크로 몰딩 공정 후 얻어진 PLA 마이크로니들의 형태는 휘거나 구부러짐은 없으며, 원형 마이크로니들과 완전히 같은 형태였다.

코팅용액 부피 결정. 코팅될 부분인 tip과 base 부분의 면적을 계산하여 코팅용액 부피를 결정했다. 마이크로니들이 차지하는 전체 표면적은 30.644 mm²이다. 그리고 마이크로니들 array에서 마이크로니들 부분을 제외한 나머지 base 면적은 42.75 mm²이다. 마이크로니들이 차지하는 면적과 base가 차지하는 면적, 그리고 코팅 두께를 고려하여 코팅 용액의 부피를 결정하였다. 균일하게 코팅이 되는 조건하에서 용액 III을 마이크로니들 위에 코팅 건조 시 마이크로니들을 포함하는 7 mm×7 mm 크기의 사각형 구조체 전체에는 750 μg의 코팅 물질이 얻어지고 그 중에서 마이크로니들 구조체 위에는 300 μg이 얻어진다.

기존의 in-plane 기반의 코팅 마이크로니들은 이차원적인 구조로 600 μm의 높이와 250 μm의 밑변에서 마이크로니들 한 개당 0.15 mm²의 면적을 가지고 있다. 또한 in-plane 마이크로니들을 금속판으로부터 자르면서 소모되는 면적이 있기 때문에 삼차원 구조의 마이크로니들에 비해 동일 구조 면적에서 최소 2배 이상 적은 면적을 가지고 있다. 실험에서 만든 마이크로니들의 면적은 약 0.31 mm²의 면적을 가지고 있고 마이크로니들의 단위면적당 개수의 조절이 가능하기 때문에 보다 많은 약물이 마이크로니들 위에 코팅되고 전달할 수 있다. 사람에게 전달되어야 하는 약물의 효능량은 용도에 따라 다르지만 보통 수십 μg에서 수 mg 사이이다. 따라서 넓은 코팅 면적을 제공하는 3차원 구조체의 고분자 마이크로니들은 다양한 약물을 전달할 수 있는 시스템이다.

첨가제에 따른 PLA 평판 표면에서 코팅 상태 비교. 마이크로니들에 약물을 코팅하기 전에 코팅된 약물의 정량적인 표면상태를 자세히 관찰하기 위해 마이크로니들이 없는 PLA plate에서 각각의 코팅 첨가제를 동일한 방법으로 코팅하고 건조를 하고 난 다음 α-step으로 표면의 굴곡과 상태를 관찰하여 Figure 1과 같은 결과를 얻었다. PLA plate는 일정한 표면 상태를 나타내며 표면의 굴곡이 심하지 않고 평평하며 약 0.05 μm 이내의 표면 roughness를 보였다. 용액 I은 코팅용액이 부분적으로 분포되어 건조가 되었고 약 0.4 μm의 roughness를 보였다. 용액 II에서는 코팅 표면은 0.3 μm 정도의 roughness를 보였다. 용액 III의 경우 0.2 μm 내에서 적은 roughness를 보였다. CMC보다는 Tween 80이 들어갔을 때 균일한 코팅을 나타내었고 Trehalose의 첨가 역시 균일한 코팅에 도움이 되었다. 이러한 결과는 기존 in-plane 금속 마이크로니들에 코

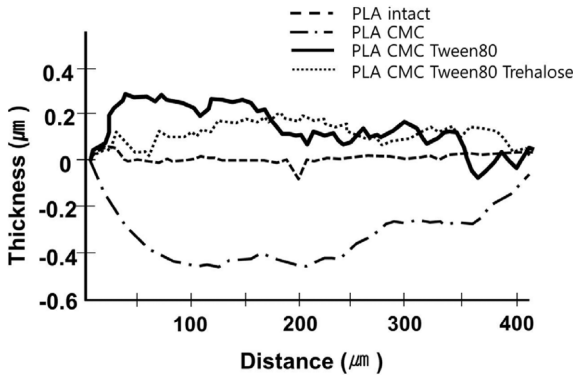


Figure 1. Surface profile measured by the Alpha-Step, of PLA surface before coating, coating with CMC (solution I), CMC+ Tween80 (solution II), CMC+Tween80+Trehalose (solution III).

팅한 결과와 유사한 것이다.⁵

첨가제에 따른 마이크로니들 구조체에서 코팅 상태. 마이크로니들의 코팅 용액의 종류에 따라 SEM으로 관찰한 코팅 표면은 Figure 2와 같다. Figure 2(a)는 코팅 전 PLA 마이크로니들의 그림이다. 용액 I 경우에는 코팅용액이 마이크로니들 전체에 퍼지지 않고 건조된 후 약물이 서로 뭉쳐서 전체 마이크로니들의 일부분에만 코팅이 되었으며 마이크로니들 표면에 고르게 코팅이 되지 않았다(Figure 2(b)). 위의 평판에서 실험한 결과와 다르게 CMC의 첨가만으로 원하는 만족할 만한 퍼짐과 코팅을 보여 주지 못했다(Figure 2(c)). 계면활성제 Tween 80(1%)를 넣은 용액 II의 경우 코팅 용액이 마이크로니들 전체로 고르게 퍼지면서 마이크로니들 부분에도 약물이 코팅되어 있었다. 하지만, 코팅 용액 II의 퍼짐성은 Figure 1에서 보듯이 CMC만 첨가되었을 경우보다는 좋지만 마이크로니들 표면에 코팅이 되지 못하고 바닥 표면에만 분포해 있었다. 또한 건조 후 코팅두께가 균일하지 못하고 접착력이 작아 코팅층이 들뜨는 현상을 볼 수 있었다. 용액 II에 안정화제 Trehalose(1%)를 첨가한 용액 III의 경우 용액 II와 동일한 결과를 보였다(Figure 2(d)). Trehalose는 단백질 약물의 안정화제로 사용되는 주요 코팅 첨가 물질로 약물의 안정성을 높이기 위해 필요하다. 평판에서 실험한 결과와 달리 정리된 Table 1에서 보듯이 3차원 마이크로니들 표면에는 균일하게 코팅이 되지 못하고 코팅층이 벗겨지는 문제가 있었

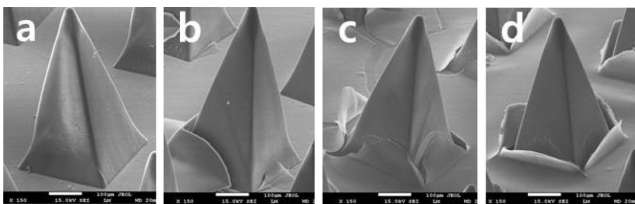


Figure 2. SEM images of (a) intact polymer microneedles and, coating microneedle with (b) solution I; (c) solution II; (d) solution III.

Table 1. Portion of Spreading Area of Coating Solution on PLA Plate and Portion of Coating Area on PLA Microneedle Structures

Coating solution	Portion of spreading area on flat surface (%)	Portion of coating area on a microneedle (%)
Solution I	30	0
Solution II	100	10
Solution III	100	10

다. 이러한 현상은 기존의 in-plane 니들에서는 보고되지 않은 결과인데 고분자 마이크로니들의 hydrophobicity가 강해서 건조 중 코팅용액이 마이크로니들 간격인 300 µm 사이에 퍼져서 마이크로니들 위에 고르게 코팅되지 못하고 뭉치기 때문이다. 따라서 코팅용액의 조절로는 3차원 구조체의 고분자 마이크로 구조체 위에 고른 코팅을 하기에는 한계가 있다고 판단된다.

물리적 처리를 이용한 고분자 마이크로니들 표면 변환 및 특성 관찰. 고분자 마이크로니들 표면에 코팅할 때 고려 대상은 코팅 용액의 고른 퍼짐과 건조 후 코팅물질의 접착이다. 코팅용액의 첨가제 만으로는 마이크로니들 표면에 고른 코팅이 얻어지지 못하기 때문에 물리적 처리를 하여 코팅상태를 개선하고자 하였다. 용액 III을 이용하여 PLA 평판에서의 접촉각을 측정하여 물리적으로 처리된 표면에 의한 코팅 상태 향상 정도를 관찰하였다. 이러한 결과들은 Figure 3에 정리되었다. PLA plate은 55.96°의 표면 각도가 나왔다. PLA plate에서 Au가 코팅이 된 경우에는 54.19°의 각도가 측정되었다. Pt를 증착한 경우에는 코팅용액과 Pt 사이의 접촉각이 18.63° 정도였다. UV/ozone 플라즈마 처리 후의 변화된 PLA 접촉각은 34.99°로 측정되었다. 친수성 측면에서 보면 Pt로 증착된 표면이 제일 높은 값을 나타냈고 그 다음이 UV/ozone으로 처리된 PLA 표면이었다. 접촉각 측정만 보면 Au와 PLA는 차이가 없고 이는 Au는 그 자체는 소수성의 특성을 띠는

Physical process	Image	Contact angle
(a) PLA		55.96°
(b) Au		54.19°
(c) Pt		18.63°
(d) UV/Ozone		34.99°

Figure 3. Water contact angle studies of (a) PLA surface; (b) surface deposited with Au; (c) surface with Pt; (d) surface treated with UV/ozone.

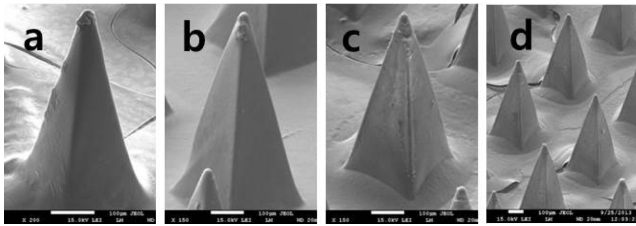


Figure 4. SEM images of coating microneedle (a) deposited with Au; (b) deposited with Pt; (c) at high magnification; (d) at low magnification after treating with UV/ozone.

금속이기 때문이다.¹³

각각의 물리적 처리를 3차원 마이크로니들 구조체 위에 실시 후 용액 III을 코팅하고 대표적으로 Au, Pt 그리고 UV/ozone으로 처리한 것을 처리전과 비교하였다. 마이크로니들 위에 Au를 증착 후 코팅을 한 경우 PLA 표면보다 나은 코팅 결과를 얻었지만 base에서 코팅 굴곡이 발생해서 전체적으로 균일한 코팅 표면이 얻어지지 않았고 이는 위에서도 언급한 것처럼 순수한 Au의 소수성 때문이라 판단된다(Figure 4(a)).¹³ Pt 증착한 샘플의 경우 코팅 표면은 고르고 코팅용액이 잘 퍼져 있으며 코팅물질과 마이크로니들 사이의 접착성이 좋고 마이크로니들 전체에 걸쳐 고른 코팅이 되었다(Figure 4(b)). UV/ozone 처리 후 코팅한 마이크로니들의 표면 상태는 코팅물질이 일정하게 같은 형태로 코팅이 되었으며 표면에 부착이 잘 되었다(Figure 4(c)). 이는 UV/ozone의 처리가 고분자의 표면을 산화시키기 때문이며¹⁴ 이러한 표면처리가 3차원의 PLA 마이크로니들 표면을 고르게 oxidized 하여 고른 코팅을 유도하기 때문이다. 정리를 하면 마이크로니들 표면에 제일 좋은 코팅을 만든 방법은 Pt 코팅, 그 다음은 UV/ozone 처리 마지막으로 Au 코팅이다. 간격이 좁은 3차원의 마이크로 구조체의 표면 위에 성공적인 코팅을 위해서는 균일한 표면 처리가 중요하다. 금속 증착의 경우 3차원 구조체에 증착이 안 되는 영역이 발생할 수 있다. 따라서 금속 코팅의 경우 고른 증착을 위해 샘플의 증착기 내부에서 설치 위치를 고려해야 한다.

표면 처리방법의 안전성과 피부 투여 중 벗겨짐 확인. 표면을 변화하기 위하여 Au나 Pt를 마이크로니들 표면에 증착 하였으며 사용된 Au나 Pt가 생체 적합성을 가지고 있더라도 마이크로니들을 피부에 찌르고 난 후 금속 층이 벗겨져 피부 내부에 남을 경우 인체에 적용하기는 안전성 때문에 어려움이 있다. 따라서 코팅에 좋은 결과를 나타내더라도 잔류의 문제가 있는지 확인하기 위해 제일 좋은 표면 변화를 만든 Pt를 코팅한 마이크로니들을 돼지 피부에 찌러 보았다. 찌르고 난 뒤 피부를 optical microscope로 확인한 결과 Figure 5에서 보듯이 각각의 마이크로니들이 들어간 부분에 Pt가 같이 떨어져 나온 것이 관찰되었다. Pt 코팅이 된 마이크로니들의 경우가 가장 코팅 상태가 좋았으나 코팅된 약물이 피부 투과

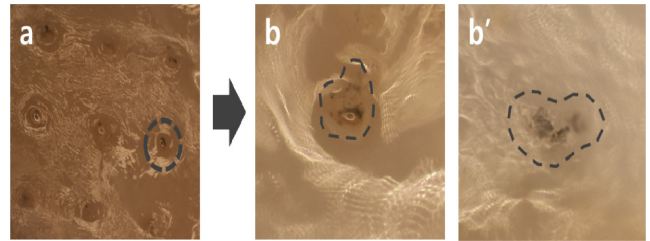


Figure 5. Optical images of Pt residue in porcine skin after penetration and removal of Pt coating microneedles at magnification of (a) ×50 (b), (b') ×100. Dashed line shows remaining Pt in skin.

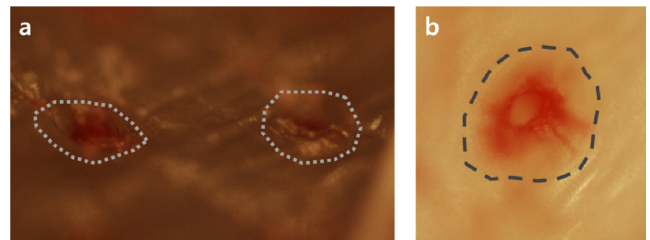


Figure 6. Optical images (a) of the skin surface; (b) inside skin after penetration and removal of coating microneedles with carmine-solution III. Dashed line shows the insertion position.

시 벗겨지는 것은 전달량에 문제를 일으키고 약물 전달학적 관점에서 안전성 문제이다. 이런 문제점으로 인해 금속인 Pt 코팅의 경우보다 마이크로니들의 살균작용과 함께 피부 투여 시 잔류물이 남지 않고 코팅이 잘되는 UV/ozone 처리 방법을 고분자 마이크로니들의 최종 코팅 처리방법으로 선정했다.

UV/ozone가 처리된 마이크로니들 위에 carmine이 함유된 용액 III을 이용하여 코팅건조 후 마이크로니들을 돼지피부에 찌르고 제거하였다. 현미경으로 관찰한 결과에 의하면 Figure 6(a)에서 보이듯이 돼지피부 표면에 벗겨짐에 의해 투여 부위 주위에 남은 carmine을 함유한 코팅물질은 없었고 Figure 6(b)에서 보듯이 피부 내부에만 carmine이 있는 것을 확인할 수 있다(Figure (6)). 이 결과를 통해 표면처리를 통해 마이크로니들과 코팅물질이 충분한 접착력을 가지고 투여 중 벗겨짐이 성공적으로 약물을 전달할 수 있음을 보였다.

시간에 따른 약물 전달 및 확산. 모델약물인 calcein이 첨가된 용액 III로 코팅된 UV/ozone 마이크로니들의 피부 투과 시간에 따른 코팅 물질의 용융 정도를 관찰하였다. Figure 7에서 보듯이 마이크로니들 표면에서 관찰된 형광 밝기를 비교한 결과에 따르면 5분 동안 피부에 찌르고 난 뒤(Figure 7(b)) 마이크로니들 위의 형광은 확실히 찌르기 전(Figure 7(a))보다 형광이 줄었으나 육안으로 마이크로니들의 형태를 관찰할 수 있을 정도의 밝기를 가졌고 이는 모든 코팅 물질이 녹지 못하고 아직 일부가 표면에 잔류하였음을 나타낸다. 10분의 투여시간은 5분에 비해 형광의 세기가 감소되었고 15분(Figure 7(c))과 20분 동안 찌른 마이크로니들의 경우 형광을

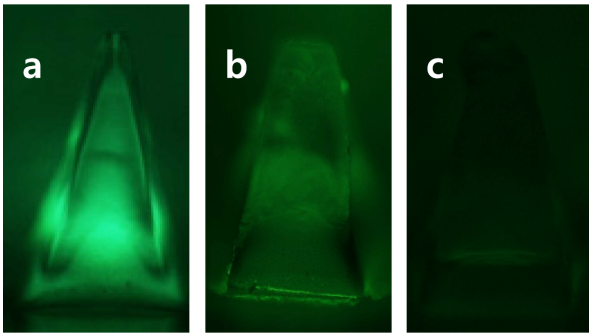


Figure 7. Fluorescent images of calcein coating microneedles (a) before insertion; (b) after insertion for 5 min; (c) after insertion for 15 min.

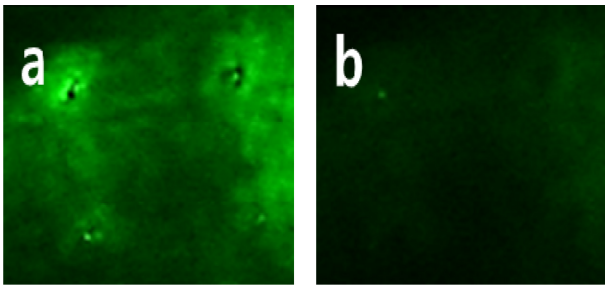


Figure 8. Confocal images of porcine cadaver skin after insertion with calcein coating microneedles at (a) 160 μm ; (b) 260 μm depth from skin surface.

거의 나타내지 않았다. 따라서 코팅된 모든 물질을 피부 내로 전달하기 위해서는 최소 15분 이상의 마이크로니들 투여 시간이 필요하다.

Calcein이 코팅된 마이크로니들을 20분간 피부에 찌르고 난 뒤 confocal microscope를 통해 시간에 따른 피부 내의 형광 분포를 z 방향에 따른 calcein의 분포는 Figure 8와 같다. 피부 내 100 μm 깊이 이상까지 형광성을 보였고 220와 300 μm 의 깊이까지 형광성이 측정되어 그 위치까지 약물이 전달되었음을 확인할 수 있었다. 피부의 epidermis 층의 두께가 약 100 μm 임으로 5분 투여 이후에서는 약물이 dermis 층까지 투과하였다고 볼 수 있다. 3차원의 코팅 마이크로니들을 이용하여 약물을 성공적으로 dermis 층까지 전달할 수 있고 국부적 혹은 시스템적인 약물 전달이 가능함을 보였다. 추후 새로운 코팅 마이크로니들 시스템을 통해 피부 내로 전달된 약물의 양을 측정하기 위해 투여 조건별로 니들을 찌르고 난 후 피부에 전달된 약물을 추출하여 정량 분석할 계획이다.

결 론

경제적으로 저렴한 몰딩 공정으로 제작된 PLA 고분자 마

이크로니들은 기존의 평면의 금속 마이크로니들에 비해 넓은 마이크로니들 면적과 단위면적당 높은 마이크로니들 밀도를 제공한다. 단순히 코팅용액의 조성만으로는 3차원의 고분자 마이크로 구조체에 균일하고 접착력이 좋은 코팅을 얻지 못했다. Pt, Au와 같은 금속 코팅과 UV/ozone 처리는 고른 코팅을 얻는데 도움이 되었다. 하지만, 금속의 경우 피부 투여 시 금속이 피부 안에 남는 문제 때문에 UV/ozone이 최종 표면 처리 방법으로 선택되었다. 선택된 방법으로 처리하고 calcein이 첨가된 코팅 용액으로 성공적으로 표면을 코팅하고 난 후에 코팅 고분자 마이크로니들을 돼지피부에 찌러 약물을 진피층에 전달하였다. 새로운 방법으로 준비된 마이크로니들은 다양한 약물을 저렴한 가격으로 효과적으로 전달할 수 있는 방법을 제공한다.

감사의 글: 본 연구는 보건복지부 보건의료 연구개발사업의 지원에 의하여 이루어진 것임(과제고유번호: HN10C0013 (A103017). 또한 부분적으로 경기도의 경기도지역협력연구센터(GRRC) 사업의 일환으로 수행하였음[(GRRC가천2013-B04), 무선 발열기술을 이용한 바이오칩 공정개발].

참 고 문 헌

1. M. R. Prausnitz, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **56**, 581 (2004).
2. M. R. Han, Y. Y. Kim, Y. H. Jeong, and J. H. Park, *Polymer (Korea)*, **37**, 393 (2013).
3. Y. C. Kim, J. H. Park, and M. R. Prausnitz, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **64**, 1547 (2012).
4. H. S. Gill and M. R. Prausnitz, *J. Control. Rel.*, **117**, 227 (2007).
5. H. S. Gill and M. R. Prausnitz, *Pharmaceut. Res.*, **24**, 1369 (2007).
6. Y.-C. Kim, F.-S. Quan, R. W. Compans, S.-M. Kang, and M. R. Prausnitz, *J. Control. Rel.*, **142**, 187 (2010).
7. M. G. McGrath, A. Vrdoljak, C. O'Mahony, J. C. Oliveira, A. C. Moore, and A. M. Crean, *Int. J. Pharmaceut.*, **415**, 140 (2011).
8. M. Ameri, S. C. Fan, and Y. F. Maa, *Pharmaceut. Res.*, **27**, 303 (2010).
9. G. Widera, J. Johnson, L. Kim, L. Libiran, K. Nyam, P. E. Daddona, and M. Cormier, *Vaccine*, **24**, 1653 (2006).
10. S. P. Davis, B. J. Landis, Z. H. Adams, M. G. Allen, and M. R. Prausnitz, *J. Biomechanics*, **37**, 1155 (2004).
11. J.-H. Park and M. R. Prausnitz, *J. Korean Physical Society*, **56**, 1223 (2010).
12. J.-H. Park, M. G. Allen, and M. R. Prausnitz, *J. Control. Rel.*, **104**, 51 (2005).
13. D. E. King, *J. Vac. Sci. Technol. A*, **13**, 1247 (1995).
14. A. Bhattacharyya and C. M. Klapperich, *Lab on a Chip*, **7**, 876 (2007).