

직접약물전달형(DDDS) 마이크로니들 치료(MTS) 장치 (Micro-Needle Therapy System for Direct Drug Delivery)

엄년식 박사

(주)유바이오메드

1. 서론

아름다움에 대한 추구 경향, 경제활동 여성의 증가, 남성·유아 등 소비 계층 확대에 힘입어 글로벌 경제위기에도 불구하고 화장품 시장은 계속 증가하는 추세이다. 또한, 2014년 세계 화장품 시장규모는 2,598억 달러로 전년대비 4.3% 증가했으며, 이는 향후에도 지속되어 2019년 3,300억 달러로 꾸준한 증가세를 보일 것으로 전망된다. 지역별 시장규모는 전년대비 2.9% 증가한 유럽이 962억 달러로 가장 크다. 이어서 아시아·태평양 833억 달러, 북미·중남미 733억 달러 순의 시장을 형성하고 있고, 그 중 skin care 시장이 835억 달러(32.1%)로 가장 큰 시장을 형성하고 있다.

이 시장에서 가장 이슈가 되는 기술이 마이크로니들 치료 시스템(micro-needle therapy system, MTS)으로, 이것은 표피를 뚫고 진피 내의 섬유아세

포를 자극시켜 콜라겐 리모델링을 유도하여 상처치료, 흉터 및 주름개선, 미백 등에 좋은 효과를 극대화 할 수 있는 기술이다. 특히 피부 흡수율이 낮은 약물 또는 활성물질 등의 흡수를 촉진시키고 그 유효성을 증대시켜 에스테틱 분야에서 널리 이용되고 있다 [1-4].

금속으로 가공된 마이크로니들 시스템은 사용목적에 따라 롤러 및 스템프 형태로 제작되고 길이에 따라 병원용과 일반용으로 구분되며 마이크로니들의 길이는 약 0.2~2.5 mm, 두께는 약 0.2~0.4 mm가 일반적으로 사용된다. 롤러형의 마이크로니들시스템은 대면적 사용에 유리하나 롤러를 밀 때 피부를 찌르는 니들이 경사각을 따라 입출됨으로써 강한 통증 및 출혈 그리고 표피 손상을 유발시킨다. 이를 보완하고자 수직 형태의 입출 방식을 사용하는 스템프형 마이크로 니들시스템이 개발되었다. 이 시스템은 수직으로 니들이 들어갔다 나오므로 불필요한 표피손상이 없으며 통증 완화 및 시술의 개인차가 적고 예후 판단이 용이한 장점을 갖는다 [5].

그러나 모든 경우에서 약물의 전달 방법은 피부에 약물을 도포시키고 니들을 사용하거나 니들 사용 후 약물을 도포시켜 약물을 전달시키는 것이다.

따라서 마이크로니들 사용과 함께 약물이 동시에 전달될 수 있는 직접약물전달시스템(direct drug delivery system, DDDS)을 개발이 필요로 하였고, 이 수요를 기반으로 개발과 실험이 진행되었다. 본

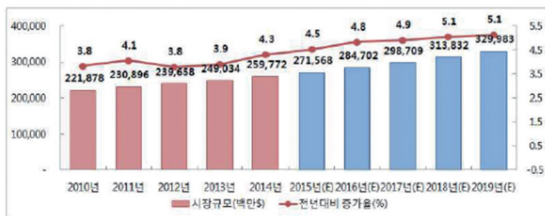


그림 1. 세계 화장품 시장규모 및 증가율, 주: 1. Datamonitor 자료를 이용하여 우리나라 화장품 유형 위주로 자료를 분석함, 2. 2015년 이후 연도의 시장 규모는 Datamonitor에서 추정된 값임, 자료: Datamonitor Personal Care Market Data, 2015(Oct).

마이크로니들은 세계 최초로 통증을 최소화시키기 위해 머리카락 굽기와 유사하게 개발되었으며, 표면에는 스크류 형태의 홈을 가공하여 약물의 흡착력이 증대되도록 하였다. 20개의 니들을 헤드 부위에 배열시키고 아래에 병을 체결할 수 있도록 하여 약물을 담도록 제작하였다. 또한 이를 돼지 피부와 무모쥐에 사용하여 물리적 특성 평가와 약물 전달 특성을 확인하였다.

2. 실험 방법

2.1 Tappy[®] 마이크로니들 제작

본 개발에서는 마이크로니들 외벽에 스크류 형태의 나선산을 형성시켜, 마이크로니들이 피부를 통과함과 동시에 약물이 나선산을 통해 천천히 주입



그림 2. 마이크로니들과 약물 전달 모식도.

되어 약물의 효과를 높이도록 제작하였다 (그림 2).

마이크로니들의 재료로는 스테인레스(SUS304)와 순금(99.9%)을 선정하였다. 순금은 피부 트러블이나 금속 알레르기 반응을 최소화 시켜주는데, 순금만 사용하여 니들을 제작한다면 순금의 무른 성질 때문에 피부 표피를 뚫을 때 니들이 휘어질 가능성이 있다. 따라서 스테인레스에 도금을 하여 니들을 제작하였다.

본 마이크로니들의 공정 방법은 SUS304 봉재를 CNC 선반으로 가공 후, 알코올과 증류수로 초음파 세척을 하고 도금실로 인계하여 Au 도금하는 순서이다. 마이크로니들 정밀가공 공정은 반도체 공정을 이용한 미세가공법에 비하여 높은 수율을 갖고 있어 양산성 면에서 더욱 경제적이다. 특히나, MTS용 마이크로 니들은, 2등급의료기기로 분류되어서 의료기기 GMP 및 FDA, KFDA, 유럽 의료용 CE ISO13485등의 인허가는 시장 진출을 위한 필수 사항이기도 하다.

2.2 마이크로니들 장치 Tappy[®] 제작

마이크로니들 장치인 Tappy[®]는 크게 마이크로니들 부분이 포함되어있는 Head 부분과 약물을 담지할 수 있는 Bottle 부분으로 나눈다. Head는 크게 부품을 수용하는 프레임인 니들하우징, 마이크로니들 정렬을 유지시켜주는 베이스커버, Bottle에 담지된 약물 방출을 조절하여 밸브 역할을 하는 On/Off 볼트와 소켓으로 이루어진다. 니들하우징, 베이스커버와 On/Off 소켓의 원재료로는 PC (polycarbonate)를 사용하였고, On/Off 볼트는 마이크로니들과 같이 스테인레스에 순금으로 도금을 하였다 (그림 3). Bottle은 유리재질이며 Head와 체결되어 약물을 수용할 수 있도록 하였다.

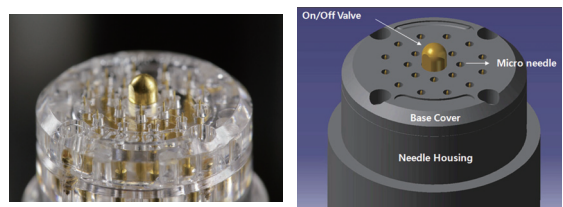


그림 3. 마이크로니들 장치의 사진과 모식도.

2.3 Tappy®의 물리적 특성평가

Tappy®를 피부표면에 적용하였을 때, 피부의 스크래치 정도와 침투 정도를 확인하기 위하여 배측 돼지 피부를 이용하여 실험을 수행하였다. 실험 전, 하루 동안 냉장고에 보관하였으며 이를 해동하여 사용하였다. 피부조직은 3 × 3 cm의 면적으로 잘라 3개 준비하였고, 준비된 피부는 니들로 네 귀퉁이를 고정시켰다. 피부조직에 인디언 잉크(Winsor&Newton Ink, London, England)를 바르고 Tappy®를 피부표면에 일정한 힘으로 5~10 초간 1회 적용하였다. 이를 실체현미경(SMZ-U, Nikon, Japan)과 SEM(S-4200, HITACHI, Japan)을 이용하여 표면을 확인하였다 [6].

마이크로니들의 피부 침투양상과 침투깊이를 확인하기 위하여 배측 돼지 피부에 상기와 같은 방법으로 반복 실험을 수행한 후, 일련의 조직처리과정을 통해서 파라핀 블록을 제작하여 3 μm로 박절하여 슬라이드에 고정한 뒤 헤마톡실린과 에오신으로 각각 핵과 세포질을 염색하여 [7] 광학현미경(CX41, Olympus, Japan)으로 H&E 이미지를 촬영하였다.

2.4 Tappy® 마이크로니들을 이용한 약물 전달

마이크로니들을 이용한 약물 전달 효과를 확인하기 위하여 배측 돼지 피부와 쥐의 잇몸조직을 이용하였다. 돼지 피부는 실험 전, 하루 동안 냉장고에 보관하고 이를 해동하여 사용하였으며, 12주령의 Sprague Dawley 쥐는 잇몸조직을 적출하여 바로 실험에 사용하였다. 피부는 3 × 3 cm의 면적으로 잘라 3개씩 준비하였고, 준비된 피부는 니들로 네 모퉁이를 고정시켰다. 인디언잉크(Winsor&Newton Ink, London, England)를 Tappy®의 유리 Bottle에 담은 후, Head를 체결하여 각각의 피부조직에 1회 적용하여 주입하였다. 이를 일련의 조직처리과정을 통해서 파라핀 블록을 제작하여 3 μm로 박절하여 슬라이드에 고정한 뒤 헤마톡실린과 에오신으로 각각 핵과 세포질을 염색하여 [6] 광학현미경(CX41, Olympus, Japan)으로

H&E 이미지를 촬영하였다. 본 연구는 영남대학교 의료기기 임상시험센터 동물실험윤리위원회 회의 승인을 받아 실험동물실의 동물실험지침에 따라 진행되었다.

3. 결과 및 고찰

3.1 마이크로니들

그림 4는 제작한 마이크로니들의 말단부분을 디지털현미경(Dimis-M, Siwon Optical Technology Co. Ltd, Suwon, Republic of Korea.)으로 1,200배 확대하여 관찰한 사진이다. 제작한 마이크로니들은 높이 250 μm에 너비 130 μm 크기를 가지며 외벽에 약 10 μm 너비의 홈이 스크류 모양으로 형성되어 있음을 확인할 수 있었다. 또한 약 100 μm 너비를 가지는 머리카락과 함께 비교해본 결과, 비슷한 굵기를 가짐을 확인할 수 있었다.

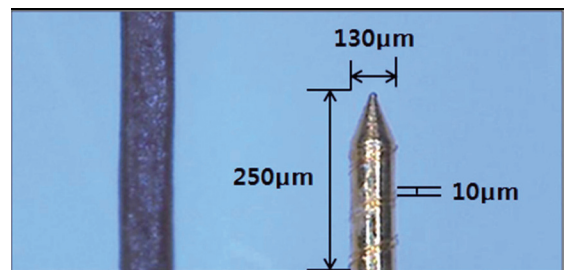


그림 4. 마이크로니들과 머리카락 두께 비교 사진.

3.2 마이크로니들 장치 Tappy® 제작

본 연구에서는 스크류 형태의 홈을 가진 마이크로니들을 이용하여 Tappy®를 제작하였다. Tappy®는 크게 마이크로 니들 부분이 포함되어있는 Head 부분과 약물을 담지 할 수 있는 Bottle 부분으로 나누어진다 (그림 5).

Head 부분에서 부품을 수용하는 프레임인 니들하우징, 니들의 정렬을 유지시켜주는 베이스커버와 On/Off 소켓은 아크릴 소재를 MCT 가공장비로 가공하고 버블세척 후 절삭유 잔류의 유무를 판단하여 제작하였고, Bottle에 담지된 약물방출을 조절하

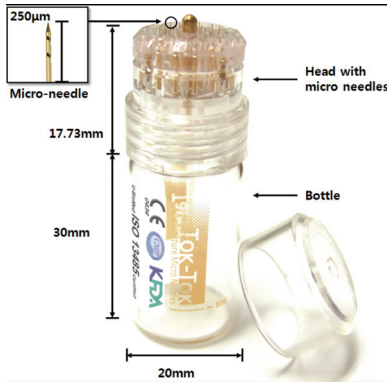


그림 5. 마이크로니들 장치(Tappy®) 사진.

여 밸브 역할을 담당하는 On/Off 볼트는 SUS304 봉재를 CNC 선반으로 가공 후, 알코올과 증류수로 초음파 세척하고 도금실로 인계하여 Au 도금을 완료하였다.

3.3 Tappy® 마이크로니들의 물리적 특성 평가

그림 6과 7은 본 연구에서 개발한 Tappy®를 배측 돼지 피부에 적용한 후, 인디언 잉크를 이용하여 피부표면을 실체 현미경(stereoscopic microscope)과 SEM (scanning electronic microscopy)으로 관찰한 결과이다. Tappy®는 피부표면을 스크래치 없이 정확하게 뚫은 모양을 확인할 수 있었다.

Tappy®를 피부에 적용 시 피부 침투양상 및 깊이는 광학현미경(CX41, Olympus, Japan)을 이용하여 관찰하였다.

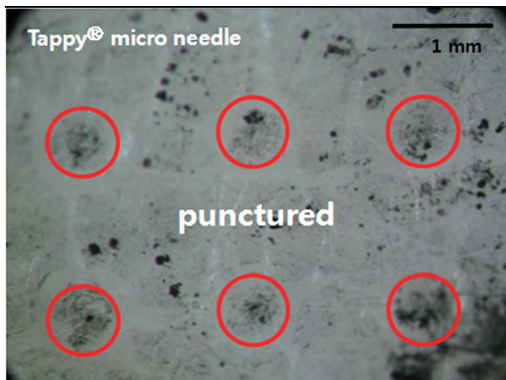


그림 6. 마이크로니들을 적용 후 돼지 피부 표면 현미경 이미지.

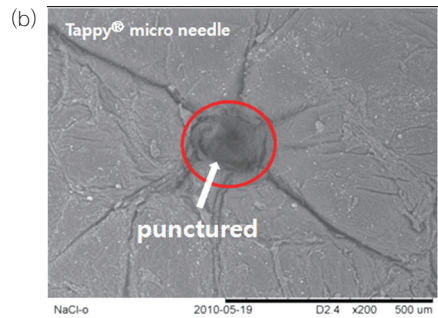
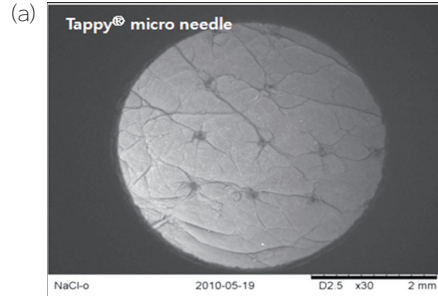


그림 7. 마이크로니들을 적용 후 돼지 피부 표면 SEM 이미지.

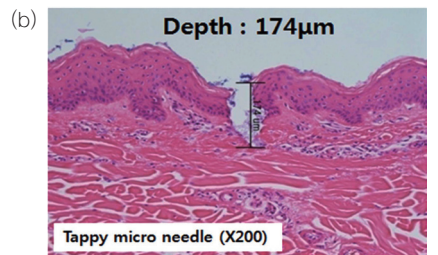
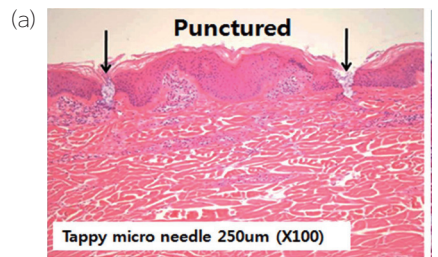


그림 8. 마이크로니들이 침투된 돼지 피부 절편의 광학현미경 이미지.

그림 8(a)는 250 µm Tappy®를 피부에 적용하여 100배율로 관찰한 사진이며 피부를 정확히 뚫고 통과한 것을 확인하였다. 그림 8(b)는 250 µm의 Tappy®를 피부에 적용하여 200 배율로 관찰한 사진이며 약 174 µm의 깊이로 피부를 뚫고 통과한

것을 확인하였다. 실제 사람 피부의 표피가 약 100 μm 이므로, Tappy[®]의 마이크로니들이 표피보다 더 깊은 진피까지 도달함을 확인할 수 있었다.

본 실험에서는 Tappy[®]를 피부에 적용하였을 때, 마이크로 니들이 피부의 표피를 정확하게 뚫어 진피까지 약물직접전달이 가능하다는 것을 알 수 있었다.

3.4 Tappy[®] 마이크로니들을 이용한 약물 전달

그림 9는 Tappy[®]를 porcine skin과 rat skin 각각에 적용한 후, 피부 내의 약물 전달을 확인한 사진이다. 본 실험을 통하여 Tappy[®]로 주입한 인디언잉크가 porcine skin과 rat skin의 표피를 정확히 뚫고 진피층까지 효과적으로 전달되고 염색된 것을 확인할 수 있었다.

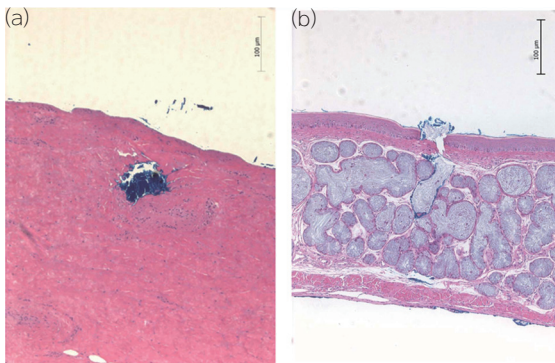


그림 9. 마이크로니들 적용 후 약물 전달 효과에 따라 염색된 피부 절편 광학현미경 이미지. (a) 돼지 피부, (b) 쥐 피부

4. 결론

본 DDDS용 MTS기구의 개발은 약물을 피부에 직접적으로 전달할 수 있는 마이크로니들을 개발하기 위하여 니들 외벽에 스크류 형상의 나사산을 형성하였으며, 마이크로니들은 높이 250 μm 에 너비 130 μm 크기이며 외벽에 약 10 μm 너비의 홈을 스크류 모양으로 제작하여 세계 최고의 마이크로니들 가공기술을 구현하였으며, 이것은 DDS의 새로운 신기술로 평가된다.

이 기술은 현재까지 구현된 피부 자극과 재생을 위해 사용되는 MTS기술 중 가장 정확하고 일정한 형태를 가지는 마이크로니들 평채 기술로, 피부를 정확하게 뚫음과 동시에 나사산을 통해 약물이 흘러내릴 수 있도록 한 기술로서, 세계 최초 및 최고로 MTS와 DDS를 동시에 구현한 기술로 평가된다. 이 내용은 동물실험을 통해 마이크로니들이 피부를 정확하게 뚫고 약물 흡수가 용이하게 되는 것을 확인하였고, 이로써 튜브형 니들이 아닌, 와이어형 마이크로니들로 약물 전달 장치를 보완할 수 있음을 보여주었다.

제안된 마이크로니들 장치는 보다 효율성 있는 MTS 재생 효과와 함께 약물 전달을 위해 피부미용 및 더 나아가서는 피부 치료 분야로 응용될 수 있을 것으로 기대된다.

참고 문헌

- [1] N. Roxhed, "Fully Integrated Microneedle-based Transdermal Drug Delivery system", *KTH-Royal Institute of Technology*, 2007.
- [2] J. H. Park, S. O. Choi, S. Seo, Y. B. Choy, and M. R. Prausnitz, "microneedle roller for transdermal drug delivery", *European Journal of Pharmaceutics and iopharmaceutics.*, vol. 76, pp. 282-289, 2010.
- [3] S. D. Gittard, P. R. Miller, R. D. Boehm, A. Ovsianikov, B. N. Chichkov, J. Heiser, J. Gorden, N. A. Monteiro-Riviere, and R. J. Narayan, "ultraphoton microscopy of transdermal quantum dot delivery using two photon polymerization-fabricated polymer microneedles", *The Royal Society of Chemistry.*, vol. 149, pp. 171-185, 2011.
- [4] M. S. Cha, C. G. Lee, Y. Yoon, and W. S. Lee, "ynergistic Effect of Oxygen Pressure and Sonophoresis for Skin Permeability", *Journal of Biomedical Engineering Research*, Vol. 23, pp. 189-196, 2002.
- [5] S. M. Bal, A. C. Kruithof, R. Zwier, E. Dietz, J. A. Bouwstra, J. Lademann, and M. C. Meinke,

“influence of microneedle shape on the transport of a fluorescent dye into human skin in vivo”, *Journal of Controlled Release.*, vol. 147, pp. 218–224, 2010.

- [6] M. I. Haq, E. Smith, D. N. John, M. Kalavala, C. Edwards, A. Anstey, A. Morrissey, and J. C. Birchall, “Clinical administration of microneedles: skin puncture, pain and sensation”, *Biomed Microdevices.*, vol. 11, pp. 35–47, 2009.
- [7] G. Li, A. Badkar, H. Kalluri, A. K. Banga, “Microchannels Created by Sugar and Metal Microneedles: Characterization by Microscopy, Macromolecular Flux and Other Techniques”, *Journal of pharmaceutical sciences.*, vol. 99, pp. 1931–1941, 2010.

저자



◆ 성명 : 엄년식

◆ 학력

· 2004년

경북대학교 센서공학과 공학박사

◆ 경력

· 2005년 – 2006년

영남대학교 교수

· 2007년 – 2007년

부산대학교 나노과학기술대학
연구원

· 2007년 – 2008년

Purdue University 방문교수

· 2008년 – 2009년

한국생명공학연구원 연구원

· 2009년 – 2011년

계명대학교 의료기기 인재양성센터
교수

· 2009년 – 현재

(주) 유바이오메드 대표이사