

히알루론산 마이크로니들 형태에 따른 특성 분석

류중훈¹, 신현영^{2,3}, 이정건⁴, 태기식^{1,5}, 김민석^{2,3,6}

¹건양대학교 의공학부, ²대구경북과학기술원 뉴바이올로지학과, ³대구경북과학기술원 웰에이징연구센터, ⁴에스스킨, ⁵건양대학교 의료융합과학기술원, ⁶대구경북과학기술원 로봇공학과

Analysis of Hyaluronic Acid Microneedle Characteristics as Its Shapes

Jong Hoon Ryu¹, Hyun Young Shin^{2,3}, Jeong-Gun Lee⁴, Ki-Sik Tae^{1,5} and Minseok S. Kim^{2,3,6}

¹Dept. of Biomedical Engineering, Konyang University, Daejeon, Korea

²Department of New Biology, Daegu Gyeongbuk Institute of Science and Technology (DGIST), Daegu, Korea

³Well Aging Research Center, Daegu Gyeongbuk Institute of Science and Technology (DGIST), Daegu, Korea

⁴S-Skin Co., Ltd., Suwon, Korea

⁵Institute of Medical Engineering & Science, Konyang University, Daejeon, Korea

⁶Department of Robotics Engineering, Daegu Gyeongbuk Institute of Science and Technology (DGIST), Daegu, Korea

(Manuscript received 16 November 2017 ; revised 18 December 2017 ; accepted 18 December 2017)

Abstract Conventional drug delivery methods mainly include subcutaneous injection and oral administration. Subcutaneous injection has the advantages of delivering the correct concentration, but it might cause pain and trauma to patients. Although oral administrations do not accompany pain as the subcutaneous injection, unexpected side effects may occur because they undergo digestion process and it is not easy for many drugs to be exposed to targeted sites with proper concentration. While dissolving microneedles have been extensively studied to overcome the limitations of conventional subcutaneous injection, the effects on microneedle shapes for drug release have not been fully explored. In this study, the characteristics of hyaluronic acid microneedles for cone and quadrangular pyramidal shapes were examined by the size, volume, contact surface area, skin permeability, and dissolution rate. As a result, the cone shapes of hyaluronic acid microneedles had high skin permeability, and the quadrangular pyramid of shapes hyaluronic acid microneedles showed a fast dissolution rate, given by the large contact area on the skin. Based on the results, we could confirm that the shape of a dissolving microneedles can affect skin permeability and the drug delivery rate.

Key words: Dissolving microneedle, Hyaluronic acid, microneedle shape, Skin permeability, Dissolution rate

1. 서 론

용해성 마이크로니들(Dissolving microneedle)은 주로 약물 전달이나 미용 목적으로 개발되어 널리 사용되고 있다

[1]. 기존의 약물 전달 방법으로는 주사기를 이용하여 체내에 직접적으로 약물을 투여하는 피하 주사 방법이 있다. 피하 주사는 약물의 손실 없이 원하는 농도로 전달 할 수 있다는 큰 장점이 있지만, 약물을 투여하고자 하는 대상자에게 약물을 투여할 때 극심한 고통을 유발할 수 있고 이에 따른 트라우마를 생성할 수 있다 [1-3]. 또 다른 대표적인 약물 전달 방식으로는 먹어서 약물을 전달하는 경구투여 방식이 있는데, 이는 약물이 소화되면서 예상치 못한 부작용을 낳을 수 있으며 소화하는 과정에서 간에 무리를 일으킬 수 있고 몸 전체에 영향을 미치기 때문에 원하는 부위에만 약물을 전달하기 어렵다는 단점이 있다 [4-5].

이러한 단점들을 보완하기 위하여 용해성 마이크로니들이

Corresponding Author : Ki-Sik Tae
Dept. of Biomedical Engineering, Konyang University, 158 Gwanjeodong-ro, Seogu, Daejeon 35365, Republic of Korea
TEL: +82-42-600-8518 / E-mail: tae@konyang.ac.kr
Corresponding Author : Minseok S. Kim
Department of New Biology, Daegu Gyeongbuk Institute of Science and Technology (DGIST), Daegu, Korea
TEL: +82-53-785-1740 / E-mail: kms@dgist.ac.kr
이 연구는 한국연구재단의 지원(N1711043886)을 받아 수행하였음.

개발되었는데 이는 초소형 바늘로서 아픔을 느끼게 하는 통점을 최소한으로 자극하므로 대상자가 고통을 거의 느끼지 못한다. 또한 용해성 마이크로니들 자체가 체내에 있는 물에 닿아 녹으면서 약물이 서서히 전해지기 때문에 원하는 농도로 약물을 전달할 수 있고, 원하는 부위에 부착하여 전달하고자 하는 약물을 국소적으로 전달할 수 있다는 장점이 있다 [6]. 또한 용해성 마이크로니들의 재료에 따라 용해 속도가 다르므로 약물 방출의 시간을 조절할 수 있어 지속적으로 동일한 농도의 약물 방출 효과를 볼 수 있다는 장점이 있다 [7]. 이러한 장점들을 가진 용해성 마이크로니들에 대하여 최근 여러 연구가 진행되고 있는 추세이다.

용해성 마이크로니들을 제작함에 있어서 가장 기본적인 결정 요소는 크기이다. 마이크로니들은 크기가 마이크로 단위로써 피부 내의 통점을 최소한으로 자극하므로 아픔이 거의 없다 [8]. 또한 피부를 뚫기 위한 적당한 강도가 중요하고 사용 목적에 따라 마이크로니들의 용해 속도가 중요한 요소로 작용한다 [9]. 용해성 마이크로니들에 대하여 다양한 연구들이 진행되고 있지만 [1,6,9-13], 마이크로니들의 형태에 따른 특성 분석에 관해서는 많은 연구가 이루어지지 않았다. 본 연구에서는 동일한 성분으로 제작된 마이크로니들의 형태 차이에 따라 특성을 비교하여 마이크로니들 제작 시 형태에 따라 피부 투과율이나 용해 속도를 조절할 수 있는지를 확인하였다.

따라서 본 연구에서는 두 가지 형태의 히알루론산(hyaluronic acid) 마이크로니들을 제작하고 이의 형태를 전자 현미경으로 확인하여 각 형태에 따른 높이와 너비를 측정하였다. 또한 측정된 높이와 너비를 바탕으로 평균 부피와, 마이크로니들 하나 당 피부와의 평균 접촉 면적을 산출하였다. 두 가지 형태로 제작된 히알루론산 마이크로니들을 이용하여 각각의 피부 투과율과 용해 속도를 비교함으로써 형태 혹은 피부와의 접촉 면적에 따라 피부 투과율이나 용해 속도의 차이를 분석한다.

II. 실험 방법

1. 용해성 히알루론산 마이크로니들 제작

(1) 용해성 마이크로니들 제작을 위한 몰드 제작

Gill et al. 의 연구에서는 마이크로니들의 높이 조절과 고통과의 상관성을 분석하였다. 또한 마이크로니들의 높이, 폭, 두께, 삽입 각도 등을 변수로 다양한 마이크로니들을 제작한 뒤 각각의 마이크로니들을 삽입 할 때 고통을 수치화하여 비교하였다. 그 결과 다른 변수들보다 길이의 차이가 고통에 큰 영향을 미쳤는데, 1450 μm 길이의 마이크로니들이 480 μm 길이 보다 약 7배 고통이 큰 것으로 나타났다 [14]. 이러한 연구를 참조하여 본 연구에 마이크로니들 높이는 상

대적으로 가장 고통이 적은 500 μm 이하로 설정하고자 하였다.

본 실험을 위하여 두 가지의 마이크로니들 형태를 제작하고자 금속을 가공하여 원뿔 형태와 사각뿔 형태의 마이크로니들 마스터를 제작한 뒤 Polydimethylsiloxane(PDMS, ELASTOSIL® RT 623 A, ELASTOSIL® RT 623 B, Wacker chemicals Inc., Korea)를 이용하여 PDMS 몰드(Mold)를 만들었다. PDMS는 미세구조물의 몰드로 자주 활용되는 재료로서 본 연구에서도 마이크로니들의 형상을 손쉽게 재현하기 위하여 PDMS 몰드를 사용하였다 [13,15].

제작하고자 하는 형상을 용해성이 있는 재료로 표현하기 위하여 히알루론산(Bio Sodium Hyaluronate, SK Bioland, Korea)를 사용하였다. 히알루론산을 5%(w/v)의 농도로 3차 증류수에 용해시킨 뒤 교반기(MS 6010, MTOPS, Korea)를 이용하여 20분간 교반하여 점성이 있는 히알루론산 용액을 만들었다.

(2) 용해성 마이크로니들 제작

두 가지 형태의 PDMS 몰드(그림 1a)에 히알루론산 점성물을 1 g 도포(그림 1b)한다. 스패툴라(Spatula)를 이용하여 PDMS 몰드와 히알루론산 점성물이 골고루 접촉할 수 있도록 넓게 편다. 그 다음으로 원심분리기(Combi-514R, 한일과학산업, Korea)에 3000 rpm에 10 분 간 원심력을 가하여 PDMS 몰드에 히알루론산 용액을 완전히 채운다(그림 1c). 40°C의 건조기(JSOF-150, JSR, Korea)에서 5시간 건조시킨 뒤 PDMS 몰드와 히알루론산 마이크로니들을 분리(그림 1d)하여 몰드의 형태와 동일한 형상을 가진 용해성 히알루론산 마이크로니들을 제작하였다(그림 1e and 1f).

(3) 전자현미경을 통한 용해성 마이크로니들의 크기 측정
히알루론산 점성액으로 제작된 두 가지 형태의 용해성 마이크로니들을 전자 현미경을 이용하여 이미징하고 크기를 측정하여 평균 높이와 평균 너비를 계산하였다. 또한 계산된 평균 높이와 평균 너비를 이용하여 각각 히알루론산 마이크로니들의 형태에 따라 마이크로니들 하나당 부피를 계산하였고, 형태에 따른 피부와 닿는 면적을 계산하기 위하여 각각의 원뿔과 사각뿔의 전체 겹넓이에서 밑면의 면적을 빼서 계산하였다.

2. 마이크로니들 피부 투과도 측정

마이크로니들의 함유된 히알루론산 성분을 체내에 전달하기 위하여 마이크로니들이 피부 각질층을 뚫고 삽입되어야 한다. 따라서 본 연구에서는 두 가지 마이크로니들의 형태에 따른 피부 투과도를 측정하였다.

히알루론산 마이크로니들을 접착 층(Backing layer)에 올

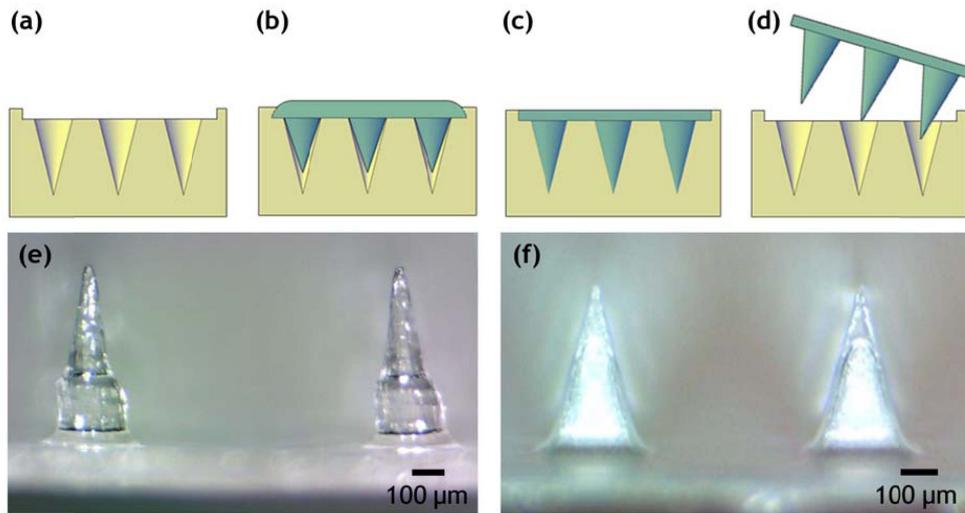


그림 1. 히알루론산 마이크로니들의 제작 과정 및 광학 현미경 이미지. (a) 마이크로니들 PDMS 몰드. (b) 히알루론산 점성물 도포. (c) Centrifuge를 통한 기포 제거. (d) 히알루론산 마이크로니들 건조 후 PDMS 몰드에서 제거. (e) 완성된 원뿔 형태의 히알루론산 마이크로니들 광학 현미경 이미지. (f) 완성된 사각뿔 형태의 히알루론산 마이크로니들 광학 현미경 이미지.

Fig. 1. Fabrication process and optical microscope images of the hyaluronic acid microneedles. (a) Microneedle PDMS mold. (b) Spread the hyaluronic acid solution into the PDMS mold. (c) Fill the void with hyaluronic acid solution by using the centrifuge. (d) After drying, removal from the PDMS mold, Optical microscope image of hyaluronic acid microneedles in the (e) cone shape, and (f) quadrangular pyramid shape.

32

리고 3 kg의 무게로 상온에서 1분간 누른 뒤 무게를 제거하여 히알루론산 마이크로니들의 투과도 측정을 위한 샘플을 제작하였다. Park et al. 은 용해성 마이크로니들의 피부 투과성을 보기 위하여 트리판 블루(Trypan blue)를 사용하였다 [5]. 문헌을 참고하여, 본 연구에서는 돼지 등 피부(Porcine back skin)에 트리판 블루(0.01%, w/w)를 도포한 뒤 돼지 피부 위에 히알루론산 마이크로니들을 부착하였다. 1시간 뒤 부착하였던 히알루론산 마이크로니들을 제거한 뒤 표면에 남은 트리판 블루를 제거하고 전체 히알루론산 마이크로니들의 개수 대비 몇 개의 히알루론산 마이크로니들이 돼지 피부를 투과하였는지 광학 현미경을 이용하여 측정하여 그래프로 나타내었다.

3. 시간에 따른 용해량 측정

히알루론산 마이크로니들이 피부에 투과된 뒤 시간에 따라 용해되어 피부 속으로 전달 된다. 시간에 따라 히알루론산 마이크로니들이 얼마나 용해되는지 알아보기 위하여 히알루론산 마이크로니들을 접착 층에 3 kg의 무게로 1분간 눌러 부착한 뒤 돼지 등 피부에 접착 후 시간에 따라 히알루론산 마이크로니들을 제거한 뒤 광학 현미경으로 이미징하여 히알루론산 마이크로니들의 높이 변화를 측정하였다. 마이크로니들 접착 후, 5, 10, 20, 30, 40, 60분 시점에 관찰하여서($n = 10$) 시간에 따른 높이 변화를 그래프로 나타내었다.

III. 결 과

1. 전자 현미경을 이용한 마이크로니들 형태 분석

히알루론산 마이크로니들을 제작한 뒤 전자 현미경을 이용하여 마이크로니들의 형상(그림 2a-2d)과 높이 및 너비를 측정(그림 2e)하였다. 측정 결과 원뿔 형태의 히알루론산 마이크로니들($n = 10$)은 평균 높이가 $455.97 \mu\text{m}$, 평균 너비가 $263 \mu\text{m}$ 으로 측정되었고 사각뿔 형태의 히알루론산 마이크로니들($n = 10$)은 평균 높이가 $450 \mu\text{m}$, 평균 너비가 $313 \mu\text{m}$ 로 원뿔 형태의 히알루론산 마이크로니들에 비하여 높이가 $5 \mu\text{m}$ 낮고 너비가 약 $50 \mu\text{m}$ 넓은 형태를 지닌 것으로 파악되었다.

각각의 형태에 따른 히알루론산 마이크로니들의 크기를 바탕으로 각 형태의 부피를 계산해본 결과 원뿔 형태의 히알루론산 마이크로니들의 부피는 평균 $8,253,296 \mu\text{m}^3$ 이고 사각뿔 형태의 히알루론산 마이크로니들의 부피는 평균 $14,695,200 \mu\text{m}^3$ 로 계산되었다. 따라서 한 마이크로니들 당 부피는 원뿔 형태의 히알루론산 마이크로니들이 사각뿔 형태의 히알루론산 마이크로니들에 비하여 0.56배 작은 것으로 확인되었다.

또한 각 형태의 겹넓이를 계산하여 피부와 접촉되는 면적을 확인한 결과 원뿔 형태의 히알루론산 마이크로니들의 피부와 접촉되는 면적은 평균 $196,059 \mu\text{m}^2$, 사각뿔 형태의 히알루론산 마이크로니들의 피부와 접촉되는 면적은 평균

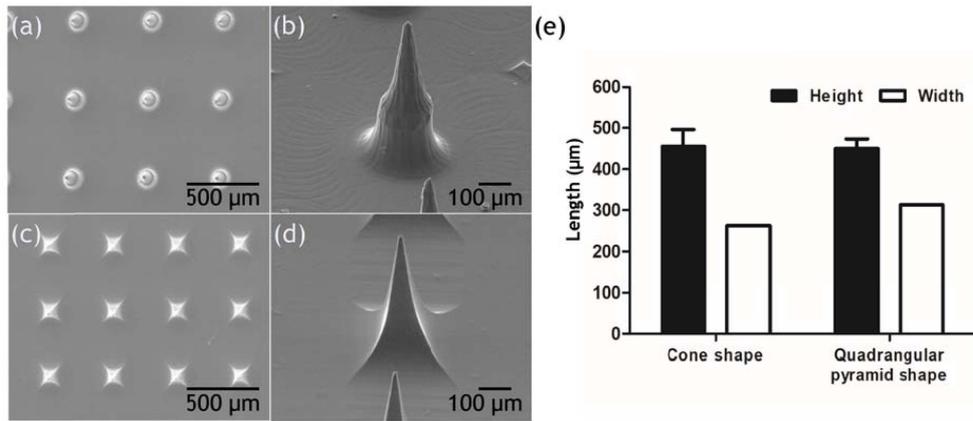


그림 2. 두 가지 형태에 따른 히알루론산 마이크로니들의 전자 현미경 이미지 및 각각의 높이와 너비. a) 원뿔 형태의 마이크로니들($\times 45$). (b) 원뿔 형태의 마이크로니들($\times 160$). (c) 사각뿔 형태의 마이크로니들($\times 45$). (d) 사각뿔 형태의 마이크로니들($\times 160$). (e) 각 형태에 따른 히알루론산 마이크로니들의 높이 및 너비 그래프 ($n = 10$).

Fig. 2. Scanning electron microscopic images of two shapes of hyaluronic acid microneedles and their heights and widths. (a) Cone shape of microneedles. (b) Cone shape of microneedles. (c) Quadrangular pyramid shape of microneedles seen from above. (d) Quadrangular pyramid shape of microneedle seen from diagonal line. (e) Height and width graph of hyaluronic acid microneedles according to each shape.

$298,204 \mu\text{m}^2$ 로 사각뿔 형태의 히알루론산 마이크로니들이 약 1.5배 넓은 접촉 면적을 보였다.

2. 형태에 따른 히알루론산 마이크로니들의 피부 투과율

원뿔 형태와 사각뿔 형태의 히알루론산 마이크로니들을 돼지 피부에 부착한 뒤 트리판 블루를 이용하여 돼지 피부의 투과율(그림 3a)을 확인하였다. 그 결과 원뿔 형태의 마이크로니들은 패치 면적 1 cm^2 당 169개의 전체 마이크로니들에서 평균 164개의 히알루론산 마이크로니들이 투과되어 97%의 피부 투과율을 보였으며(그림 3b), 사각뿔 형태의 마이크로니들은 패치 면적 1 cm^2 당 256개의 전체 마이크로니들에서 평균 238개의 히알루론산 마이크로니들이 투과되어 93.15%의 피부 투과율을 보였다(그림 3c).

본 실험 결과 마이크로니들은 형태에 따라 원뿔 형태의 마이크로니들의 투과율이 사각뿔 형태의 마이크로니들에 비하여 약 4% 높다는 점을 확인 하였다. 하지만 두 가지 형태 모두 투과율이 90% 이상이므로 원뿔 형태와 사각뿔 형태 모두 피부 투과가 잘 된다고 볼 수 있고 형태에 따라 피부 투과율에는 크게 영향을 미치지 않는다는 것을 알 수 있었다.

3. 시간에 따른 히알루론산 마이크로니들의 용해량

히알루론산 마이크로니들을 돼지 피부에 접촉한 뒤 마이크로니들의 높이 변화를 측정하였다. 그 결과 원뿔 형태의 히알루론산 마이크로니들은 10분 이내에 50% 이상 용해되었고(그림 4) 사각뿔 형태의 히알루론산 마이크로니들은 5분 이내에 50% 이상 용해되는 것이 확인되었다(그림 5). 그 후 남은 마이크로니들이 상대적으로 천천히 용해되어 히알

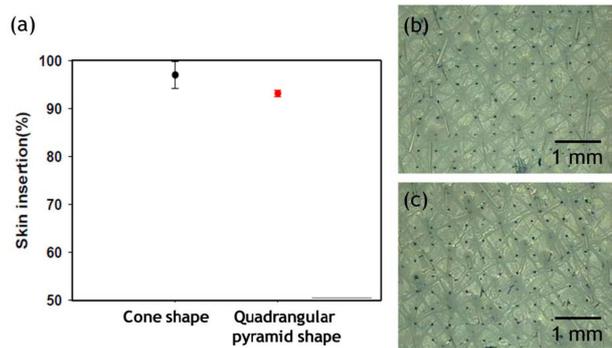


그림 3. 히알루론산 마이크로니들의 돼지 피부 투과율. (a) 각 형태에 따른 히알루론산 마이크로니들의 투과율. (b) 원뿔 형태 히알루론산 마이크로니들의 돼지 피부 삽입 후 광학 이미지. (c) 사각뿔 형태 히알루론산 마이크로니들의 돼지 피부 삽입 후 광학 이미지.

Fig. 3. Porcine back skin permeability of hyaluronic acid microneedles. (a) Permeability rate of hyaluronic acid microneedles according to each shape. (b) An optical image after inserting cone shape of hyaluronic acid microneedles. (c) An optical image after inserting quadrangular pyramid shape of hyaluronic acid microneedles.

루론산 마이크로니들의 높이가 조금씩 줄어드는 것을 확인 하였다.

원뿔 형태의 히알루론산 마이크로니들은 접촉 후 10분간 사각뿔 형태의 히알루론산 마이크로니들에 비교적으로 천천히 용해되는 현상을 보였고, 원뿔 형태의 히알루론산 마이크로니들의 비하여 사각뿔 형태의 히알루론산 마이크로니들이 약 2배 빠른 속도로 용해되었음을 확인하였다.

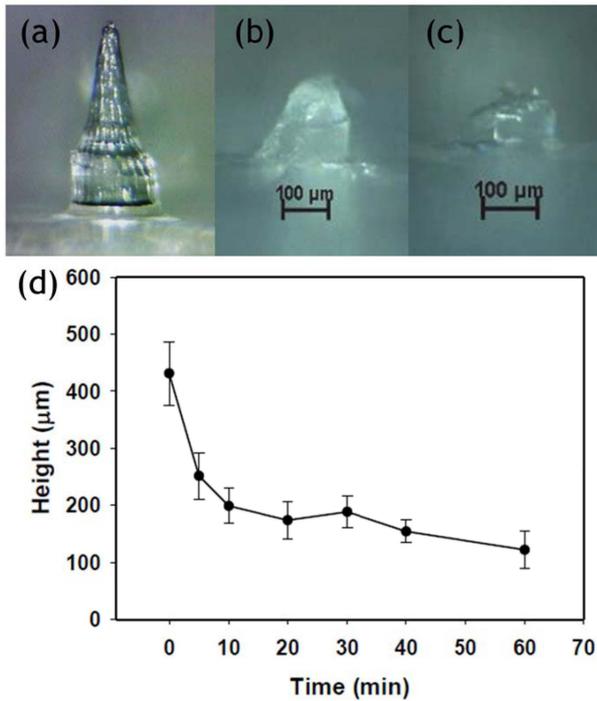


그림 4. 원뿔 형태 히알루론산 마이크로니들의 시간에 따른 높이 변화. 삽입 시간에 따른 광학 이미지. (a): 0분. (b): 30분 후. (c): 60분 후. (d): 시간에 따른 높이 변화 그래프.

Fig. 4. Height change with time of cone shape hyaluronic acid microneedles. Optical image with insertion time. (a): after 0 min. (b): after 30 min. (c): after 60 min. (d): Graph of height change with time.

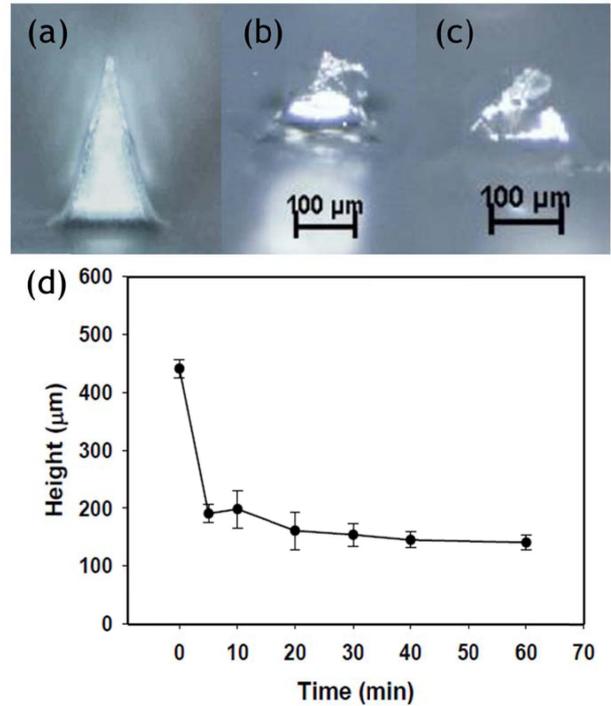


그림 5. 사각뿔 형태 히알루론산 마이크로니들의 시간에 따른 높이 변화. 삽입 시간에 따른 광학 이미지. (a): 0분. (b): 30분 후. (c): 60분 후. (d): 시간에 따른 높이 변화 그래프.

Fig. 5. Height change with time of quadrangular pyramid shape hyaluronic acid microneedles. Optical image with insertion time. (a): after 0 min. (b): after 30 min. (c): after 60 min. (d): Graph of height change with time.

34

IV. 고 찰

현재 용해성 마이크로니들은 기존의 약물 전달 방식인 피하 주사나 경구약의 단점을 보완하기 위하여 개발되었고, 약물 전달의 효율을 높이기 위한 여러 연구가 진행되었다. 하지만 각각의 연구에 있어서 마이크로니들 형태는 매우 다양하고 이에 따른 특성을 비교한 연구는 미흡한 상태이다. 따라서 본 연구에서는 원뿔 형태와 사각뿔 형태의 마스터를 통하여 PDMS 몰드를 제작하였고, PDMS 몰드에 히알루론산 점성물을 도포하여 원심력을 가한 뒤 5시간 동안 건조시켜 히알루론산 마이크로니들을 제작하였다. 또한 이를 전자 현미경을 이용하여 제작된 형태와 높이 및 너비를 측정하였다. 이를 통하여 각각의 용해성 마이크로니들의 부피 및 피부와의 접촉 면적을 산출하였다. 또한 형태에 따라 피부 투과율, 히알루론산 마이크로니들이 용해되는 시간을 측정하여 형태에 따른 특성을 확인 및 비교하였다. 실험을 통하여 용해성 마이크로니들은 두 형태 모두 피부 투과율은 90% 이상으로 보였지만 용해 시간에서 약 2배의 차이가 있음을 확인할 수 있었다.

본 연구에서는 원뿔 형태와 사각뿔 형태의 용해성 마이크로니들의 피부 투과율을 분석하였는데 원뿔 형태의 용해성 마이크로니들이 사각뿔 형태의 용해성 마이크로니들에 비하여 돼지 피부 투과율이 약 4% 더 우수한 결과를 볼 수 있었다. 이는 용해성 마이크로니들의 형태가 사각뿔일 때보다 원뿔일 때 피부 투과율을 증가시킬 수 있었을 것이라 판단된다.

또한 피부와 접촉하는 면적이 원뿔 형태의 히알루론산 마이크로니들에 비하여 1.5배 넓은 사각뿔 형태의 히알루론산 마이크로니들이 원뿔 형태의 히알루론산 마이크로니들에 비해 용해 시간이 약 2배 빠른 것으로 확인 되었다. 이는 피부와의 접촉 면적이 넓어 용해성 마이크로니들의 반응 면적이 넓어지므로 더욱 빠른 용해 속도를 보일 수 있었을 것이라 판단된다.

본 연구를 바탕으로 마이크로니들 관련 연구를 진행할 때 형태를 선택함에 있어서 피부 투과율을 높이고 용해 속도를 비교적 느리게 하고자 한다면 원뿔 형태의 마이크로니들로 제작하여 투과율을 높이고, 단 시간에 마이크로니들을 빠르게 용해하고자 한다면 각진 형태의 마이크로니들로서 피부

와의 접촉 면적을 최대한 늘려서 제작하는 것이 유리함을 확인하였다.

V. 결 론

본 연구에서는 용해성 마이크로니들의 형태에 따른 특성 차이를 확인하기 위하여 원뿔 형태와 사각뿔 형태의 용해성 마이크로니들을 히알루론산 5%(w/v)으로 제작하여 각각의 크기와 피부 투과율, 용해 시간 등을 비교 및 분석하였다.

히알루론산으로 제작된 마이크로니들의 크기를 측정된 뒤 각각 히알루론산 마이크로니들의 피부 투과율을 보기 위해 원뿔 형태의 히알루론산 마이크로니들과 사각뿔 형태의 히알루론산 마이크로니들을 돼지 피부에 접촉한 뒤 트리판 블루를 이용하여 피부 투과율을 확인하였다. 두 실험군 모두 90% 이상의 투과 성공율을 보였으므로 두 가지 형태의 마이크로니들의 피부 투과율을 높았다고 할 수 있지만, 원뿔 형태의 히알루론산 마이크로니들이 약 4% 높은 결과를 보였으므로 본 실험 결과 마이크로니들의 형태가 사각뿔 형태일 때보다 원뿔 형태에 가까울수록 피부 투과율을 향상시킬 수 있다는 것을 확인하였다.

또한 각각의 히알루론산 마이크로니들의 용해 속도를 보기 위하여 돼지 피부에 부착한 뒤 시간에 따른 마이크로니들의 높이를 측정하였다. 실험 결과 원뿔 형태의 마이크로니들은 10분 이내에 높이가 50% 이상 줄어들었고 사각뿔 형태의 히알루론산 마이크로니들은 5분 이내에 높이가 50% 이상 줄어들었다. 각각 10분과 5분이 지난 후에는 거의 높이의 변화가 없었던 것을 보아 대부분의 히알루론산이 용해된 것으로 보였다. 본 실험 결과 사각뿔 형태의 히알루론산 마이크로니들의 용해 속도가 약 2배 빠른 것을 볼 수 있었는데 이는 사각뿔 형태의 히알루론산 마이크로니들이 돼지 피부와의 접촉 면적에서 원뿔 형태의 히알루론산 마이크로니들에 비해 1.5배 넓어서 반응할 수 있는 면적이 더 커졌음을 예상할 수 있다. 따라서 원뿔 형태보다는 각진 형태의 마이크로니들을 제작하여 피부와의 접촉 면적을 조절함으로써 용해성 마이크로니들의 용해 속도를 제어 가능성을 확인하였다.

참고문헌

[1] Y.C. Kim and J. H. Park, M. R. Prausnitz "Microneedles for

- drug and vaccine delivery," *Advanced Drug Delivery Reviews*, vol. 64, no. 14, pp. 1547-1568, 2012.
- [2] Hamilton J.G., "Needle phobia: a neglected diagnosis," *J Fam Pract.*, vol. 41, no. 2, pp. 169-175, 1995.
- [3] Kermod M, "Unsafe injections in low-income country health settings: need for injection safety promotion to prevent the spread of blood-borne viruses," *Health Promot Int.*, vol. 19, no. 1, pp. 95-103, 2004.
- [4] Y.H. Park, S.K. Ha, I. Choi, K.S. Kim, J. Park, N. Choi, B. Kim and J. H. Sung, "Fabrication of degradable carboxymethyl cellulose (CMC) microneedle with laser writing and replica molding process for enhancement of transdermal drug delivery," *Biotechnology and Bioprocess Engineering*, vol. 21, no. 1, pp. 110-118, 2010.
- [5] J.H. Park, S.O. Choi, S. Seo, Y.B. Choy and M. R. Prausnitz, "A microneedle roller for transdermal drug delivery," *Eur J Pharm Biopharm*, vol. 76, no. 2, pp. 282-289, 2010.
- [6] G. Ma and C. Wu, "Microneedle, bio-microneedle and bio-inspired microneedle: A review," *Journal of Controlled Release*, vol. 251, no. 10, pp. 11-23, 2017.
- [7] M.R. Prausnitz, "Microneedles for transdermal drug delivery," *Advanced Drug Delivery Reviews*, vol. 56, no. 5, pp. 581-587, 2004.
- [8] M.C. Chen, Ling M.H and Lai K.Y, Pramudityo E., "Chitosan microneedle patches for sustained transdermal delivery of macromolecules," *Biomacromolecules*, vol. 13, no. 12, pp. 4022-4031, 2012.
- [9] S.G. Lee, J.H. Jeong, K.M. Lee, K.H. Jeong, H. Yang, M. Kim, H. Jung, S. Lee and Y. W. Choi, "Nanostructured lipid carrier-loaded hyaluronic acid microneedles for controlled dermal delivery of a lipophilic molecule," *Int J Nanomedicine*, vol. 9, pp. 289-299, 2014.
- [10] S.P. Sullivan, D.G. Koutsonanos, M.P. Martin, J.W. Lee, V. Zarnitsyn, S. O. Choi, N. Murthy and R.W. Compans, I. Skountzou and M.R. Prausnitz, "Dissolving polymer microneedle patches for influenza vaccination," *Nature Medicine*, vol. 16, pp. 915-920, 2010.
- [11] L.Y. Chu and M.R. Prausnitz "separable arrowhead microneedles," *J Control Release*, vol. 149, no. 3, pp. 242-249, 2011.
- [12] J.H. Park, M.G. Allen and M.R. Prausnitz, "Biodegradable polymer microneedles: Fabrication, mechanics and transdermal drug delivery," *Journal of Controlled Release*, vol. 104, no. 1, pp. 51-66, 2005.
- [13] J.W. Lee, J. H. Park and M.R. Prausnitz, "Dissolving microneedles for transdermal drug delivery," *Biomaterials*, vol. 29, no. 13, pp. 2113-2124, 2008.
- [14] H.S. Gill, D. D. Denson, B. A. Burriss and M.R. Prausnitz, "Effect of microneedle design on pain in human subjects," *Clin J Pain*, vol. 24, no. 7, pp. 585-594, 2008.
- [15] M.Kim, T.Kim, D.S. Kim and W.K. Chung, "Curved Microneedle Array-Based sEMG Electrode for Robust Long-Term Measurements and High Selectivity," *Sensors*, vol. 15, pp. 16265-16280, 2015.