Appl. Chem. Eng., Vol. 32, No. 4, August 2021, 379-384
https://doi.org/10.14478/ace.2021.1055

Review

3D 프린팅을 이용한 마이크로니들 제작의 최신 연구 동향

추상민 · 정재환†

단국대학교 생명공학대학 제약공학과
(2021년 6월 18일 접수, 2021년 7월 5일 수정, 2021년 7월 5일 채택)

Recent Research Trend in Microneedle Fabrication Using 3D Printing

Sangmin Choo and Jae Hwan Jung†

Department of Pharmaceutical Engineering, Dankook University, Cheonan 31116, Republic of Korea
(Received June 18, 2021; Revised July 5, 2021; Accepted July 5, 2021)

초 록

마이크로니들은 약물전달 및 진단에 사용되는 미세바늘로 일반 주사와 달리 길이가 짧아 효과적으로 약물을 전달하는 한편 고통과 감염위험은 최소화시킬 수 있는 도구이다. 기존의 마이크로니들은 MEMS 기술을 기반으로 정밀하게 나노미터 수준으로 제작되었으나 장비와 유지비가 비싸고 공정이 복잡하여, 최근에는 3D 프린팅을 이용해 경제적이고 간단하며 신속하게 마이크로니들을 제작하는 연구가 진행 중이다. 3D 프린팅 기술은 프로토타입의 제작이 간단하고 수정 보완이 용이하기 때문에 마이크로니들 의약품 및 화장품의 상용화에 유리하다. 이에 본 총설은 SLA, 2PP, DLP, CLIP, FDM 3D 프린팅 기술에 대해 소개하고, 이를 이용한 마이크로니들 제작 연구동향에 대해 소개하고자 한다. 또한 현재 마이크로니들 기술의 한계점과 앞으로 해결해야 할 부분에 대해서 논해보고자 한다.

Abstract

A microneedle is a tool that used for drug delivery and diagnosis. Unlike general injections, the microneedle is short in length, enabling effective drug delivery while minimizing pain and risk of infection. Conventionally, microneedles have been manufactured precisely at a nanometer level based on microelectro mechanical systems (MEMS) technology, requiring expensive equipments & maintenance and complicated processes. To address the issues, 3D printing research has been conducted to fabricate microneedles simply, economically, and rapidly. Since 3D printing facilitates to manufacture prototypes and apply feedbacks, it is advantageous for the development and commercialization of microneedle for pharmaceuticals and cosmetics. Therefore, this review will introduce stereolithography (SLA), two-photon polymerization (2PP), dynamic light processing (DLP), continuous liquid interface production (CLIP), and fused deposition modeling (FDM) 3D printing technologies and also highlight research trends for microneedle production using them. Furthermore, the limitation of the current microneedle technology and the direction to be solved in the future will be discussed.

Keywords: *Microneedle, 3D printing, Fabrication, Additive manufacturing, Stereolithography*

1. 서 론

마이크로니들은 수백 마이크로미터에서 2 mm 이하의 길이를 갖는 바늘이며 조직(tissue)을 쉽게 투과할 수 있는 기계적 강도를 가지고 있어 고효율로 약물이나 화장품을 체내에 전달하는 도구로 많이 사용되고 있다. 일반적인 주사와 달리 마이크로니들은 길이가 짧아 주사 시 고통이 없고 조직을 최소한으로 침투하기 때문에 외부의 감염에 대한 위험을 최소화할 수 있는 장점을 가지고 있다[1]. 마이크로니들은 필요와 용도에 따라 솔리드, 코팅, 용융, 하이드로겔, 그리고 중공형(hollow) 마이크로니들 등의 다양한 형태로 개발되었고[2-4], 실리콘부터 유리, 세라믹, 금속, 고분자까지 다양한 재료들이 마이크로니들 제작에 사용되면서 약물전달 뿐 아니라, 바이오센싱, 근전도검사 등 다양한 분야에서 연구되고 있다[5].

특히 피부를 투과하여 약물이나 화장품을 전달하는 경피 패치형 마이크로니들이 활발하게 연구되고 있는데, 이는 마이크로니들이 피부에 가장 큰 약물전달의 장벽인 각질층(stratum corneum)을 효과적으로 투과하여 약물전달 효율을 높일 수 있기 때문이다. 또한 진피층 상부에 풍부하게 존재하는 모세혈관과 림프관으로 인해 약물의 빠른 흡수 및 효과를 기대할 수 있으며, 약물이 피부로 직접 투여되므로 간초회통과효과(first-pass metabolism)을 피하여 생체이용률을 높일 수 있다.

마이크로니들에 의한 약물전달효율은 마이크로니들의 디자인과 제작방법의 최적화를 통해서도 제어할 수 있는데, 먼저 마이크로니들의 길이를 제한하여 피부 투과 시 수반되는 고통을 줄일 뿐 아니라 약물

† Corresponding Author: Dankook University
Department of Pharmaceutical Engineering, Cheonan 31116, Republic of Korea
Tel: +82-41-550-3582 e-mail: jjaehwan@dankook.ac.kr
pISSN: 1225-0112 eISSN: 2288-4505 @ 2021 The Korean Society of Industrial and Engineering Chemistry. All rights reserved.

이 전달되는 위치를 미세하게 조절할 수 있다[6]. 마이크로니들의 길이, 종횡비(aspect ratio) 및 형태를 조절하면 그에 따라 니들의 부피가 달라지고 전달될 수 있는 약물의 용량이 제어될 수 있다. 아울러 종횡비에 따라 기계적 강도가 바뀌며, 니들 팁의 반경(radius)을 조절함으로써 조직투과도가 변한다. 이처럼 마이크로니들 디자인의 미세한 변화로 인해 약물전달효과, 피부 투과도 및 환자의 순응도가 달라지기 때문에 정교하고 재현성 있게 마이크로니들을 제작하는 것이 중요하다[6].

기존의 마이크로니들은 정확한 구조를 구현하기 위해 MEMS (Microelectro mechanical systems) 기술을 적용하여 micromolding, micromachining, etching 및 lithography 등의 기술을 이용해 마이크로니들의 길이를 100 μm 이하로, 팁의 반경도 나노미터 수준으로 정교하게 제작하였다[7-9]. 하지만 이런 방법들은 값비싼 장비 및 유지비를 필요로 하고, 초기 마이크로니들 제품 개발 시 프로토타입 디자인의 수정 및 보완에 발생하는 비용이 크기 때문에 마이크로니들 제품의 상용화를 어렵게 하는 요인으로 작용하고 있다[10].

따라서 마이크로니들을 저렴하면서 높은 정확도로 구현해낼 수 있는 기술을 개발하여 마이크로니들 연구의 다양성을 증가시키고 제품의 상용화에 유리한 기술을 개발하는 것에 관심을 갖게 되면서, 적층제조(additive manufacturing)방식인 3D 프린팅 기술을 이용해 마이크로니들을 빠르고, 저렴하며 재현성 있게 제작하려는 연구가 이루어지고 있다[11,12]. 3D 프린팅은 연속적으로 얇은 층을 쌓아 올려 3차원의 물체를 출력하는 기술로 바이오, 의료, 제약 및 화장품 등 다양한 분야에서 연구되고 있다[13-15]. 마이크로니들 역시 CAD (computer-aided design) 프로그램을 이용하여 3차원으로 출력할 수 있으며, 이 기술을 통해 기존의 MEMS기술로 구현하기 어렵거나 절차가 복잡했던 디자인을 빠르고 간단하게 제작이 가능하다[16]. 또한 디자인의 수정과 프로토타입 제작이 빠르고 간편하므로 제품개발 시간을 크게 단축할 수 있으며 제작에 필요한 장비 및 유지비가 MEMS 공정에 비해 상당히 저렴하기 때문에 상용화에 훨씬 유리한 장점을 가지고 있다[17]. 하지만 아직까지 3D 프린팅 기술의 낮은 해상도나 사용되는 재료의 제한이 있는 등 한계점이 있어 지속적인 연구가 필요한 상황이다. 따라서 본 총설에서는 3D 프린팅 기술을 이용한 마이크로니들의 제작기술의 동향 및 현재 기술수준에 대해서 소개하고 기술적 한계점 및 앞으로 해결해야 할 문제에 대해 논해보고자 한다.

2. 마이크로니들 제작을 위한 3D 프린팅 기술

3D 프린팅은 고분자, 금속 등의 다양한 재료를 가지고 물리화학적 공정을 통해 재료가 결합된 하나의 층을 형성하고 이를 연속적으로 쌓아 올려 삼차원의 물체를 만들어내는 기술이다[18]. 프린팅 재료의 물성에 따라 프린팅 방법이 달라지며 출력결과물의 품질, 제작속도 등에도 차이가 발생한다. 3D 프린팅을 이용해 마이크로니들을 제작할 때 약물/화장품 및 부형제의 혼합 제제를 재료로 이용하여 직접 출력하여 사용하는 “직접 인쇄” 방법이 있고, 마이크로니들의 마스터 몰드(master mold) 또는 음각 몰드(negative mold)를 3D 프린팅 방법으로 출력하는 “간접 인쇄” 방법이 있다. 아직까지는 3D 프린팅 재료나 출력 조건에 대한 제한 등을 고려하면 간접 인쇄방법을 통해 몰드를 제작한 후 이를 이용해 마이크로니들을 제작하는 방법이 간편하여 많이 연구가 되고 있다[8].

마이크로니들을 제작하는 다양한 3D 프린팅 기법 중 광중합기술을 이용한 연구가 가장 많이 보고되었다. 이 기술은 중합되지 않은 감광성 고분자에 선택적으로 원하는 위치에 레이저를 조사한 뒤 고분자를 빠르게 굳혀 층을 형성하는 방법으로, 연속적으로 층을 쌓아 올려 물체를 제작하는 방법이다. 광중합에 의한 3D 프린팅 기술은 레이저를 조사하는 방식에 따라 레이저 기반 stereolithography (SLA)와 digital light processing (DLP) 방식으로 분류된다[19]. 압출을 기반의 3D 프린팅 기술인 fused deposition modeling (FDM) 방법도 마이크로니들 사용에 보고되었다[20, 21]. 이 기술은 필라멘트 형태의 열가소성 재료를 고온에서 녹여 원하는 디자인의 층을 쌓아 올리는 방법으로, 3D 프린팅 방법 중 가장 저렴한 방법이지만 해상도가 낮아 피부에 고통없이 효과적으로 삽입할 수 있는 마이크로니들의 뾰족한 팁의 구현이 쉽지 않다. 따라서 본 기술은 단독으로 마이크로니들 제작에 사용되지 못하고 후처리 공정이 필요하다.

3. 3D 프린팅 기술을 이용한 마이크로니들 제작 연구 동향

3-1. Stereolithography (SLA)

SLA 3D 프린팅은 액체의 감광성 고분자 수조 안에서 특정 부분에 선택적으로 레이저 빔을 조사하여 그리듯이 원하는 영역에 고분자를 중합하고 결합된 층을 만드는 방법이다. 이 기술의 해상도는 레이저 빔의 직경에 따라 결정되며, 수십 마이크로미터 수준의 해상도를 갖기 때문에 마이크로니들 제작에 사용되기 충분하다[8,22].

Krieger *et al.*은 SLA 프린팅 기술을 이용해 마이크로니들의 양각 몰드 제작하였다(Figure 1a). 기존 보급형 SLA 프린터의 낮은 해상도를 극복하기 위해 기존보다 큰 사이즈의 마이크로니들을 정교하게 제작한 뒤 감광성 고분자로 니들의 베이스를 일정높이로 채워 피부 전달에 적합한 마이크로니들 몰드를 제작하였다[23]. Lopez-Ramirez *et al.*도 SLA프린터를 가지고 양각 몰드를 출력하고 이를 기반으로 용융성 마이크로니들을 제작하였다(Figure 1b). 마그네슘 입자를 마이크로니들에 포함시켜 약물전달의 효율 및 속도를 향상시켰다[24]. Amer *et al.*은 프린터를 이용해 바로 음각 몰드를 출력하여 용융성 마이크로니들 제작을 위한 단계를 줄였다[25]. Pere *et al.*은 생적합한 고분자 레진을 이용하여 SLA 프린팅을 통해 피라미드와 원뿔형의 마이크로니들을 제작하였고, 잉크젯 프린터를 이용하여 인슐린 제제를 코팅하였다. 코팅된 마이크로니들은 형태에 상관없이 30 min 이내 효과적으로 인슐린을 배출하였다[26]. Economidou *et al.*도 SLA 프린팅 된 마이크로니들에 인슐린을 코팅하여 전달하였으며 동물실험을 통해 마이크로니들에 의해 전달된 인슐린이 혈당을 효과적으로 낮춘다는 것을 확인하였다[27].

마이크로니들과 다른 장치와 통합된 다기능 소자도 SLA 3D 프린팅에 의해 제작되었는데, Yeung *et al.*은 마이크로니들과 마이크로플루이딕 채널이 통합된 소자를 SLA 3D 프린팅으로 출력하였고 본 구

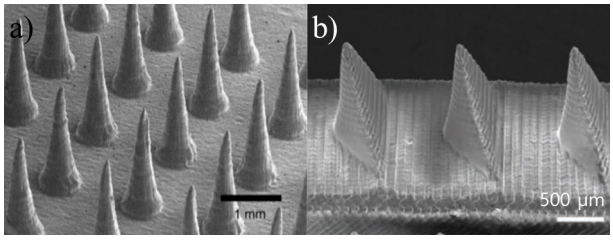

Figure 1. Microneedles fabricated by SLA 3D printing: a) microneedle array mold [23], b) microneedle master mold [24].

조체를 통해 경피약물전달에 사용하고자 하였다[28]. 또한 Economidou *et al.*은 SLA hollow 마이크로니들과 MEMS 시스템을 연결하여 인슐린의 제어된 방출을 통해 약물의 효능이 향상됨을 보고하였다[29].

3-2. Two-photon polymerization (2PP)

Two-photon polymerization(2PP)은 레이저 SLA 기술에 속하는 방법으로 2개의 광자 흡수를 이용하여 고분자 중합을 유도하기 때문에 단일 초점을 사용하는 기존의 SLA 기술보다 정밀하여 나노미터 수준의 높은 정확도로 마이크로니들을 제작할 수 있는 고급기술이다[30]. Balmert *et al.*은 2PP 프린터를 이용하여 기존 MEMS 기술로 제작하기 복잡한 화살표 모양의 마이크로니들의 양각 몰드(positive mold)를 고해상도로 제작하였고 이를 이용해 ovalbumin과 첨가제 polyinosinic: polycytidylic acid를 포함한 용융성 마이크로니들을 만들었다. 동물실험을 통해 기존의 근육주사를 통한 백신 접종보다 본 연구에서 제작한 마이크로니들을 이용한 피하 백신 접종이 효과적으로 체액성 및 세포성 면역반응을 유도했음을 보고하였다[31]. Faraji Rd *et al.*은 본 기술을 이용하여 중공형 마이크로니들을 출력하였고 니들 사이에 동일한 크기의 마이크로 채널을 연결하여 고품질의 장치를 제작하였다(Figure 2a). 본 장치를 기반으로 음각의 몰드를 본을 뜨고 다시 hot embossing 방법을 이용해 열가소성 수지의 복제 몰드를 제작하였다[32]. Cordeiro *et al.*은 2PP 기술을 이용해 다양한 모양과 크기의 마이크로니들을 제작함으로써 정확도가 높고 저비용으로 마이크로니들을 제작할 수 있음을 증명하였고, 출력된 마이크로니들을 기반으로 micromolding 기법에 의해 용융 및 하이드로겔 마이크로니들을 각각 제작하였다[33]. Plamadeala *et al.*은 피라미드 형태의 마이크로니들 표면에 10 μm 이하의 돌기들이 균등하게 패턴된 bio-inspired 마이크로니들을 제작하였다(Figure 2b). 복잡한 패턴이 추가되었지만 본 마이크로니들은 동일하게 음각 몰드로 복제되었고, 마이크로니들 표면 패턴들로 인해 코팅되는 약물/백신의 양이 증가됨을 보고하였다[34].

3-3. Dynamic light processing (DLP)

DLP 3D 프린팅 역시 레이저를 사용하여 물체를 제작하는 것은 SLA 방식과 같으나 레이저가 조사되는 방식에 차이가 있다. SLA방식이 레이저의 초점을 맞춰 특정 부위의 국소 광중합을 유도하는 것과 달리, DLP 기술은 출력하고자 하는 물체의 각각의 층 전체를 고화질 프로젝터를 통해 한 번에 레이저를 조사하여 쌓아올리는 방식이다[35]. SLA가 레이저를 그리듯이 광중합을 한다고 하면, DLP는 사진을 찍듯이 단면마다 빛을 조사하여 층을 쌓아 올리기 때문에 SLA방법에 비해 DLP 방법은 인쇄 시간이 상당히 단축된다[8,19]. 해상도가 높고 인쇄가 간단하며 빠르기 때문에 SLA뿐 아니라 DLP를 이용한 마이크로니들 제작 연구도 활발하게 이루어지고 있다.

Johnson과 Procopio는 DLP 3D 프린터를 이용해 마이크로니들을 제작하였다(Figure 3a). 고품질의 마이크로니들을 제작하기 위해 층 두께, 종횡비, 디자인 등을 변경하여 최적의 조건을 보고하였다[35]. El-Sayed *et al.*은 나노입자를 피부에 전달하기 위해 단검과 같은 모양의 마이크로니들 양각 몰드를 DLP 3D 프린팅으로 제작하였고, 몰드를 기반으로 나노입자가 포함된 용융성 마이크로니들을 제작하였다(Figure 3b). 마이크로니들의 피부 삽입 후 신속한 분리를 위해 PBS 완충액을 마이크로니들 패치의 각 코너에 만들어 놓은 채널에 집어넣고 1 min 후 제거함으로써 환자의 순응도를 높였다[36]. Kundu *et al.*은 레이저에 의해 경화가 가능한 생분해성 고분자를 사용하고 약물을 그 안에 포함시켜 단일 공정으로 하이드로겔 마이크로니들을 제작하였다. Polyethylene glycol diacrylate (PEGDA) 고분자를 사용하였고, diclofenac sodium 약물을 포함시킨 뒤 이를 피부에 전달하였다[37]. 이와 비슷한 원리로 Yao *et al.*도 생분해성 고분자를 사용하여 직접 하이드로겔 마이크로니들을 DLP 3D 프린터로부터 출력하였고, 마이크로니들에 형광염료를 포함시킨 뒤 인공 피부에서 염료가 배출되는 현상을 측정함으로써 DLP 3D 프린터에서 직접 합성된 마이크로니들이 약물전달에 충분히 사용될 수 있음을 보고하였다[38].

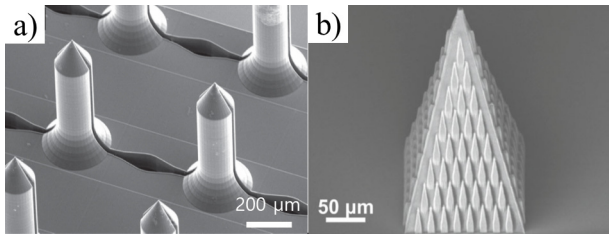

Figure 2. Microneedles fabricated by 2PP 3D printing: a) hollow microneedles connected by a microchannel [32], b) pyramidal bio-inspired microneedle patterned microstructure on the lateral surfaces [34].

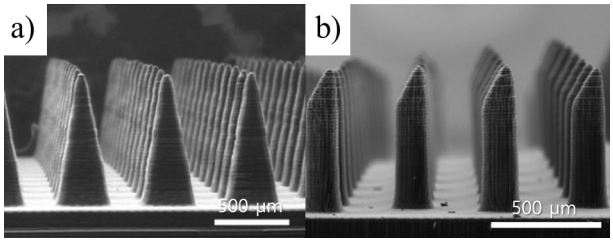

Figure 3. Microneedles fabricated by DLP 3D printing: a) cone-shaped microneedles [35], b) tanto blade-inspired microneedles [36].

3-4. Continuous liquid interface production (CLIP)

Continuous liquid interface production (CLIP) 프린팅 기법은 DLP 방법에 속하는 고급 프린팅 기술방법으로써, 특별한 점은 감광성 고분자 레진과 레이저가 전달되는 창 사이에 산소투과막이 존재한다. 일반적인 DLP는 출력이 진행되는 구조물와 레이저 창이 광중합에 따라붙게 되므로 다음 층을 경화시키기 위해서는 구조물과 창 사이를 떼어내고 액체 레진을 구조물과 창 사이에 재분배해야 한다. 하지만 CLIP의 경우 레이저 창에 산소투과막이 있어 산소가 창과 출력구조물이 서로 붙지 않게 하므로, 기존의 DLP처럼 구조물을 떼어내거나 레진을 재분배하는 과정이 필요없고, 각 레이어가 완성된 후 출력된 구조 위에 자연스럽게 새로운 층이 중합된다. 결과적으로 CLIP 3D 프린팅 방법은 연속적으로 매끄러운 표면을 생성하면서 DLP 방법보다도 출력속도를 크게 향상할 수 있다[19,39].

Johnson *et al.*은 CLIP 프린팅 기술을 도입하여 피라미드, 원뿔, 화살표 모양 등 다양한 형태의 마이크로니들을 고품질 및 고속으로 제작하였다(Figure 4). 패치 하나당 제작에 걸린 시간은 10 min 이내였으며, 마이크로니들 몰드뿐 아니라 생적합성 재료를 이용한 마이크로니들을 직접 출력하여 약물전달에 효과적으로 사용될 수 있음을 보고하였다[40]. Caudill *et al.*은 CLIP 기술로 제작한 마이크로니들 위에 bovine serum albumin, ovalbumin, lysozyme의 단백질 용액을 코팅하여 피부에 전달하였다. 동물실험을 통해 단백질 용액들이 전달된 후 72 h 이상 조직 내 머물면서 지속적으로 배출됨을 확인하였다[41]. Bloomquist *et al.*은 생적합한 고분자를 이용하여 CLIP 프린팅을 통해

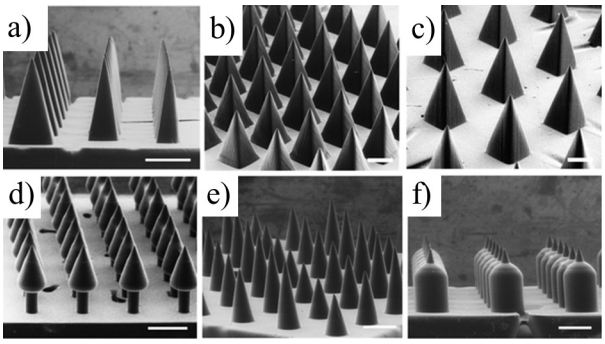

Figure 4. Microneedles fabricated by CLIP 3D printing: a) corn shaped microneedles, b) dense pyramid shaped microneedles, c) pyramid shaped microneedles, d) arrowhead microneedles, e) corn shape microneedle with different heights, f) turret microneedles [34]. Scale bars are 500 μm.

마이크로니들을 직접 출력하였고, 그 안에 약물 docetaxel과 dexamethasone을 포함시켰다. 마이크로니들의 모양과 고분자의 중합정도 및 종류에 따라 약물방출이 달라지는지 연구하였고, 생체 외 조건에서 175 day 동안 약물이 안정적으로 방출됨을 확인하였다[42].

3-5. Fused deposition modeling (FDM)

압출에 의해 3D 물체를 출력하는 FDM 프린팅 방식은 광중합에 의한 프린팅 방법보다 해상도가 크게 떨어지는 단점을 가지고 있다. FDM 방법은 효과적이고 고통이 없는 피부 삽입에 필요한 뾰족한 팁과 정확하고 재현성 있는 마이크로니들을 출력하기에 한계가 있다. 따라서 Luzuriaga *et al.*은 마이크로니들 출력 후 화학적 식각을 통해 마이크로니들의 팁의 두께를 줄였고, 생체 외 전달을 통해 약물이 효과적으로 전달됨을 확인하였다[20]. Wu *et al.*은 인슐린이 포함된 바이오 잉크를 압출 방식으로 마이크로니들을 출력하고 팁을 뾰족하게 출력하기위해 니들을 위아래로 신장시켰다. 최종적으로 제작된 마이크로니들은 피부 삽입에 충분한 기계적강도를 갖는 것으로 확인되었고 쥐에 삽입했을 때, 인슐린이 효과적으로 전달되어 혈당을 낮추고 당뇨병에 대한 통증을 완화시켰음을 보고하였다[21].

4. 3D 프린팅 제작기법의 선택 및 기술의 한계점

약물전달용 마이크로니들 제작을 위한 다양한 3D 프린팅 기술이 연구 개발되고 있지만, 프린팅 방법에 따라 사용가능한 재료, 해상도 및 출력속도 등에 한계가 존재한다. 또한 프린팅 기술에 따라 기기 값의 폭이 크기 때문에, 사용자는 출력하고자 하는 제품의 목표에 대해 계획을 세운 뒤 프린팅 방법을 설정하는 것이 유리하다. 일반적으로 프린터의 해상도는 출력 스테이지에서 x, y 또는 z축으로 움직이는 요소의 최소 변위에 의해 결정된다[43]. 레이저 광중합에 의한 프린터의 경우 레이저의 초점이 해당되며, 압출기반의 프린터는 노즐의 크기가 해상도를 결정한다. 마이크로니들은 전체적인 크기가 마이크로미터 수준이기 때문에 제품의 품질을 결정하는 데 해상도가 큰 역할을 하며, 해상도에 따라 마이크로니들의 미세 팁 구조 또는 중공형 마이크로니들의 경우 중공의 출력 유무가 결정된다. 또한 고품질의 마이크로니들은 피부 삽입에 필요한 힘과 환자의 통증을 최소화하기 때문에 고해상도 기술을 확보하는 것이 중요하다.

현재 3D 프린팅에서 고해상도를 갖는 기술은 2PP와 CLIP 방법이다. 2PP 방법은 나노미터 수준으로 정교한 마이크로니들을 제작할 수 있는 기술로 초창기에는 2PP를 이용한 마이크로니들 제작 연구가 활발히 진행되었다. 하지만 2PP 프린팅 장비가 MEMS 장비만큼 비싸고 제작속도가 매우 느리며 한 번에 제작할 수 있는 물체의 스케일이 (Nanoscribe사의 2PP 3D 프린터의 경우 약 100 × 100 × 8 mm^3) 작아 대량생산 및 상용화가 쉽지 않다[8]. 따라서 최근에는 경제적이고 가격대비 해상도가 뛰어난 SLA나 DLP를 이용하여 고품질의 마이크로니들을 제작하려는 연구가 많이 진행되고 있다. Krieger *et al.*은 보급형 SLA 3D 프린터를 이용하여 해상도가 높은 마이크로니들을 제작하고자 하였고[23], Johnson *et al.*은 3D 프린팅 소프트웨어의 이미지를 변환을 통해 기존의 DLP 3D 프린터의 해상도를 향상시켰다[35].

마이크로니들의 재료의 선택도 3D 프린팅에 있어 중요한 요소이다. 마이크로니들 몰드를 출력하는 "간접 인쇄" 방식은 재료선택이 자유롭지만, 몰드를 제조 후 다시 마이크로니들을 만들어야 하기 때문에 오랜 시간이 소요되고 제작 비용이 증가한다. 반면 "직접 인쇄" 방식의 경우 출력물이 피부 또는 체내 삽입되기 때문에 생체 적합한 재료를 사용해야 하지만 출력 후 바로 사용이 가능하기 때문에 제품의 제작 공정이 간단하고 비용이 절감된다[44]. PEGDA나 polycaprolactone 등의 재료가 생체 적합성 고분자로써 마이크로니들의 직접 인쇄에 많이 연구가 되었고, 안전하면서 마이크로니들 출력에 적합한 재료를 계속해서 연구하고 있다[40,41]. 아직까지 마이크로니들 제작을 위한 3D 프린팅 기술에 해상도나 재료 등 제한되는 요소들이 존재하지만 이를 극복하려는 노력들은 마이크로니들 의약품 및 화장품의 상용화를 앞당기고 있다.

5. 결 론

본 총설에서는 다양한 3D 프린팅 기술에 대해 설명하고 이 특징을 이용한 마이크로니들 제작에 대한 연구동향에 대해 보고하였다. 현재 SLA, 2PP, DLP, CLIP, FDM 3D 프린팅 기술이 대표적으로 마이크로니들 제작에 연구가 되어왔으며, 3D 프린팅 기술을 마이크로니들 제작에 도입함으로써 기존의 MEMS기술로 구현하기 복잡한 구조를 간단하고 신속하게 제작할 수 있게 되었다. 또한 장비의 가격 및 유지비가 저렴하고 제품의 프로토타입의 제작 및 수정 보완이 용이하기 때문에 기존의 제작 방법에 비해 마이크로니들 제품의 상용화에 보다 유리한 장점을 가지고 있다. 하지만 프린팅에 사용가능한 재료 선택의 제한과 피부 및 조직투과를 위한 마이크로니들의 충분한 해상도가 확보되지 않은 점은 앞으로 연구 및 보완해야할 점들이 많음을 시사한다. 하지만 불과 3D 프린팅을 이용한 마이크로니들 제작이 본격적으로 이루어진 것이 채 5년도 되지 않은 것을 감안한다면 머지않은 근래에 3D 프린팅을 통한 마이크로니들 제작 기술이 급성장할 것이며, 이를 기반으로 한 마이크로니들 의약품 및 화장품이 상용화될 것이라고 생각한다.

감 사

본 연구는 단국대학교 제약공학과 소속 저자의 결과물로서 해당 학과는 2020년도 단국대학교 대학혁신지원사업 연구중심학과 육성사업 지원을 받았음.

References

1. Y. Kim, J. Park, and M. R. Prausnitz, Microneedles for drug and vaccine delivery, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **64**, 1547-1568 (2012).
2. H. S. Gill, J. Söderholm, M. R. Prausnitz, and M Sällberg., Cutaneous vaccination using microneedles coated with hepatitis C DNA vaccine. *Gene Ther*., **17**, 811-814 (2010).
3. P. M. Wang, M. Cornwell, J. Hill, and M. R. Prausnitz, Precise Microinjection into Skin Using Hollow Microneedles, *J. Invest. Dermatol.*, **126**, 1080-1087 (2006).
4. J. Jung, and S. Jin, Microneedle for transdermal drug delivery: current trends and fabrication., *Int. J. Pharm. Investig.*, 1-15 (2021).
5. J. Lee, and M. R. Praunistz, Drug delivery using microneedle patches: not just for skin, *Expert Opin. Drug Deliv.*, **15**, 541-543 (2018).
6. M. R. Praunistz, Engineering Microneedle Patches for Vaccination and Drug Delivery to Skin, *Annu. Rev. Chem. Biomol. Eng.*, **8**, 177-200 (2017).
7. N. Roxhed, P. Griss, and G. Stemme, A method for tapered deep reactive ion etching using a modified Bosch process, *J. Micromech. Microeng.*, **17**, 1087 (2007).
8. S. N. Economidou, and D. Douroumis, 3D printing as a transformative tool for microneedle systems: Recent advances, manufacturing considerations and market potential., *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **173**, 60-69 (2021).
9. E. Larrañeta, R. E. M. Lutton, A. D. Woolfson, and R. F. Donnelly, Microneedle arrays as transdermal and intradermal drug delivery systems : Materials science, manufacture and commercial development, *Mater. Sci. Eng. R Rep.*, **104**, 1-32 (2016).
10. J. Halder, S. Gupta, R. Kumari, G. Das Gupta, and V. K. Rai, Microneedle array: applications, recent advances, and clinical pertinence in transdermal drug delivery, *J. Pharm. Innov.*, 1-8 (2020)
11. S. N. Economidou, D. A. Lamprou, and D. Douroumis, 3D printing applications for transdermal drug delivery, *Int. J. Pharm.*, **544**, 415-424 (2018).
12. E. A. Allen, C. O'Mahony, M. Cronin, T. O'Mahony, A. C. Moore, and A. M. Crean, Dissolvable microneedle fabrication using piezoelectric dispensing technology, *Int. J. Pharm.*, **500**, 1-10 (2016).
13. C. Liaw, M. Guvendiren, Current and emerging applications of 3D printing in medicine, *Biofabrication*, **9**, 024102 (2017).
14. R. K. Chen, Y. an Jin, J. Wensman, and A. Shih, Additive manufacturing of custom orthoses and prostheses-A review, *Addit. Manuf.*, **12**, 77-89 (2016).
15. D. Nesic, S. Durual, L. Marger, M. Mekki, I. Sailer, and S. S. Scherrer, Could 3D printing be the future for oral soft tissue regeneration?, *Bioprinting*, **20**, e00100 (2020).
16. D. Han, R. S. Morde, S. Mariani, A. A. La Mattina, E. Vignali, C. Yang, G. Barillaro, and H. Lee, 4D Printing of a bioinspired microneedle array with backward-facing barbs for enhanced tissue adhesion. *Adv. Funct. Mater.*, **30**, 1909197 (2020)
17. Z. Chen, Y. Lin, W. Lee, L. Ren, B. Liu, L. Liang, Z. Wang, and L. Jiang, Additive Manufacturing of Honeybee-Inspired Microneedle for Easy Skin Insertion and Difficult Removal, *ACS Appl. Mater. Interfaces.*, **10**, 29338-29346 (2018).
18. M. Ogundele, and H. K. Okafor, Transdermal drug delivery: Microneedles, their fabrication and current trends in delivery methods, *J. Pharm. Res. Int.*, **18**, 1-14 (2017).
19. C. Schmidleithner, and D. M. Kalaskar, Stereolithography, In: D. Cvetković, *3D Printing*, 1-22, IntechOpen, London, UK (2018)
20. M. A. Luzuriaga, D. R. Berry, J. C. Reagan, R. A. Smaldone, and J. J. Gassensmith, Biodegradable 3D printed polymer microneedles for transdermal drug delivery, *Lab Chip*, **18**, 1223-1230 (2018).
21. M. Wu, Y. Zhang, H. Huang, J. Li, H. Liu, Z. Guo, L. Xue, S. Liu, and Y. Lei, Assisted 3D printing of microneedle patches for minimally invasive glucose control in diabetes, *Mater. Sci. Eng. C*, **117**, 111299 (2020).
22. N. Elahpour, F. Pahlevanzadeh, M. Kharaziha, H. R. Bakhsheshi-Rad, S. RamaKrishna, and F. Berto, 3D printed microneedles for transdermal drug delivery: A brief review of two decades. *Int. J. Pharm.*, **597**, 120301 (2021).
23. K. J. Krieger, N. Bertollo, M. Dangol, J. T. Sheridan, M. M. Lowery, and E. D. O'Cearbhaill, Simple and customizable method for fabrication of high-aspect ratio microneedle molds using low-cost 3D printing. *Microsyst. Nanoeng.*, **5**, 1-14 (2019).
24. M. A. Lopez-Ramirez, F. Soto, C. Wang, R. Rueda, S. Shukla, C. Silva-Lopez, D. Kupor, D. A. McBride, J. K. Pokorski, A. Nourhani, N. F. Steinmetz, N. J. Shah, and J. Wang, Built-In Active Microneedle Patch with Enhanced Autonomous Drug Delivery, *Adv. Mater.*, **32**, 1905740 (2019).
25. R. I. Amer, G. H. El-Osaily, R. O. Bakr, R. S. El Dine, and A. M. Fayez, Characterization and Pharmacological Evaluation of Anti-Cellulite Herbal Product(s) Encapsulated in 3D-Fabricated Polymeric Microneedles, *Sci. Rep.*, **10**, 1-16 (2020).
26. C. P. P. Pere, S. N. Economidou, G. Lall, C. Ziraud, J. S. Boateng, B. D. Alexander, D. A. Lamprou, and D. Douroumis, 3D printed microneedles for insulin skin delivery, *Int. J. Pharm.*, **544**, 425-432 (2018).
27. S. N. Economidou, C. P. P. Pere, A. Reid, M. J. Uddin, J. F. Windmill, D. A. Lamprou, and D. Douroumis, 3D printed microneedle patches using stereolithography (SLA) for intradermal insulin delivery, *Mater. Sci. Eng. C*, **102**, 743-755 (2019).
28. C. Yeung, S. Chen, B. King, H. Lin, K. King, F. Akhtar, G. Diaz, B. Wang, J. Zhu, W. Sun, A. Khademhosseini, and S. Emaminejad, A 3D-printed microfluidic-enabled hollow microneedle architecture for transdermal drug delivery, *Biomicrofluidics*, **13**, 064125 (2019).
29. S. N. Economidou, M. J. Uddin, M. J. Marques, D. Douroumis, W. T. Sow, H. Li, A. Reid, J. F. C. Windmill, and A. Podoleanu, A novel 3D printed hollow microneedle microelectromechanical system for controlled, personalized transdermal drug delivery, *Addit. Manuf.*, **38**, 101815 (2021).
30. K. Takada, H. Sun, and S. Kawata, Improved spatial resolution and surface roughness in photopolymerization-based laser nanowriting, *Appl. Phys. Lett.*, **86**, 071122 (2005).
31. S. C. Balmert, C. D. Carey, G. D. Falo, S. K. Sethi, G. Erdos, E. Korkmaz, and L. D. Falo Jr, Dissolving undercut microneedle arrays for multicomponent cutaneous vaccination, *J. Control. Release*, **317**, 336-346 (2020).
32. Z. F. Rad, R. E. Nordon, C. J. Anthony, L. Bilston, P. D. Prewett, J. Arns, C. H. Arns, L. Zhang, and G. J. Davies, High-fidelity replication of thermoplastic microneedles with open microfluidic channels, *Microsyst. Nanoeng.*, **3**, 1-11 (2017).
33. A. S. Cordeiro, I. A. Tekko, M. H. Jomaa, L. Vora, E. McAlister, F. Volpe-Zanutto, M. Nethery, P. T. Baine, N. Mitchell, D. W. McNeill, and R. F. Donnelly, Two-Photon Polymerisation 3D Printing of Microneedle Array Templates with Versatile Designs:

Application in the Development of Polymeric Drug Delivery Systems, *Pharm. Res.*, **37**, 1-15 (2020).
34. C. Plamadeala, S. R. Gosain, F. Hischen, B. Buchroithner, S. Puthukodan, J. Jacak, A. Bocchino, D. Whelan, C. O'Mahony, W. Baumgartner, and J. Heitz, Bio-inspired microneedle design for efficient drug/vaccine coating, *Biomed. Microdevices*, **22**, 1-9, (2020).
35. A. R. Johnson, and A. T. Procopio, Low cost additive manufacturing of microneedle masters, *3D Print. Med.*, **5**, 1-10 (2019).
36. N. El-Sayed, L. Vaut, and M. Schneider, Customized fast-separable microneedles prepared with the aid of 3D printing for nanoparticle delivery, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **154**, 166-174 (2020).
37. A. Kundu, P. Arnett, A. Bagde, N. Azim, E. Kouagou, M. Singh, and S. Rajaraman, DLP 3D Printed "Intelligent" Microneedle Array (iμNA) for Stimuli Responsive Release of Drugs and Its in Vitro and ex Vivo Characterization, *J. Microelectromech. Syst.*, **29**, 685- 691 (2020).
38. W. Yao, D. Li, Y. Zhao, Z. Zhan, G. Jin, H. Liang, and R. Yang, 3D printed multi-functional hydrogel microneedles based on high-precision digital light processing, *Micromachines*, **11**, 17 (2020).
39. J. R. Tumbleston, D. Shirvanyants, N. Ermoshkin, R. Janusziewicz, A. R. Johnson, D. Kelly, K. Chen, R. Prinschmidt, J. P. Rolland, A. Ermoshkin, E. T. Samulski, and J. M. Desimone, Continuous liquid interface production of 3D objects, *Science*, **347**, 1349-1352 (2015).
40. A. R. Johnson, C. L. Caudill, J. R. Tumbleston, C. J. Bloomquist, K. A. Moga, A. Ermoshkin, D. Shirvanyants, S. J. Mecham, J. C. Luff, and J. M. DeSimone, Single-step fabrication of computationally designed microneedles by continuous liquid interface production, *PLoS One*, **11**, e0162518 (2016).
41. C. L. Caudill, J. L. Perry, S. Tian, J. C. Luft, J. M. DeSimone, Spatially controlled coating of continuous liquid interface production microneedles for transdermal protein delivery, *J. Control. Release*, **284**, 122-132 (2018).
42. C. J. Bloomquist, M. B. Mecham, M. D. Paradzinsky, R. Janusziewicz, S. B. Warner, J. C. Luft, S, J. Mecham, A. Z. Wang, and J. M. DeSimone, Controlling release from 3D printed medical devices using CLIP and drug-loaded liquid resins, *J. Control. Release*, **278**, 9-23 (2018).
43. E. George, P. Liacouras, F. J. Rybicki, and D. Mitsouras, Measuring and establishing the accuracy and reproducibility of 3D printed medical models, *Radiographics*, **37**, 1424-1450 (2017).
44. R. Ali, P. Mehta, M. S. Arshad, I. Kucuk, M. W. Chang, and Z. Ahmad, Transdermal microneedles—a materials perspective, *AAPS Pharmscitech*, **21**, 1-14 (2020).

Authors

Sangmin Choo; B.Sc., Graduate Student, Department of Pharmaceutical Engineering, Dankook University, Cheonan 31116, Republic of Korea; sangminchoo96@gmail.com

Jae Hwan Jung; Ph.D., Assistant Professor, Department of Pharmaceutical Engineering, Dankook University, Cheonan 31116, Republic of Korea; jjaehwan@dankook.ac.kr