

Review Article

약침 제제를 탑재한 마이크로니들 패치에 대한 연구 동향 분석: 문헌 검토

김민정

상지대학교 한의과대학 침구의학과

Analysis of research trends on microneedle patches loaded pharmacopuncture preparation: A Literature Review

Minjeong Kim

Department of Acupuncture & Moxibustion Medicine, College of Korean Medicine, Sangji University

Objectives: The purpose of this study is to review the dissolving microneedle patches literature, which is loaded with pharmacopuncture preparation. By exploring types of pharmacopuncture preparation applied to microneedle patches, we aim to develop new potential preparation.

Methods: This review included both animal and human studies that published between February 2015 and March 2024. After searching, no RCTs were found, the final selected in-vivo and in-vitro studies were analyzed. A total of 13 articles were retrieved from the international database, and a total of 5 articles were retrieved from the domestic database. Finally, 7 studies were selected, and evaluated by the published year, country of publication, types of animal model, disease type, retention type, evaluation index, adverse effects.

Conclusions: According to 7 studies, pharmacopuncture preparation coated dissolving microneedle patch include bee venom, placenta, and ginseng in osteoarthritis, rheumatoid arthritis, hypertrophic scar, psoriasis, and neurodegeneration. In the future, follow-up studies on the safety, retention time, and optimal effective dose of the microneedle patches are expected.

Key Words : microneedle patch, dissolving microneedle patch, pharmacopuncture preparation, herbal agents loaded

서론

마이크로니들(microneedle, MN)은 새롭게 각광받고 있는 신의료기술로, 진단과 약물 전달 등에서 중요한 역할을 하고 있다. 특히, 마이크로니들의 한 종류인 용해성 마이크로니들 패치(dissolving microneedle

patch, DMN)는 백신이나, 약제, 그리고 치료용 물질 등을 탑재하여 전달할 수 있는 특징이 있다¹⁾.

고전적으로 마이크로니들 패치는 백신²⁾, 면역치료³⁾, 당뇨^{4,5)} 등의 질환에서 광범위하게 활용되어 왔다. 그리고 상처 재생⁶⁾, 흉터⁷⁾, 그리고 피부 미용⁸⁾과 같은 피부과 영역에서 활용 빈도가 높다. 최근에는 마

• Received : 23 April 2024

• Revised : 9 May 2024

• Accepted : 9 May 2024

• Correspondence to : Minjeong Kim

Department of Acupuncture & Moxibustion Medicine, College of Korean Medicine, Sangji University,

83 Sangjidae-ro, Wonju, Gangwon-do, 26338, Republic of Korea

Tel : +82-33-741-9289, Fax : +82-33-741-9141, E-mail : goodykmj@hanmail.net

이크로니들 패치의 활용 범위가 넓어져 비만⁹⁾, 암¹⁰⁾, 통증 조절^{11,12)}, 류마티스 관절염¹³⁾, 알츠하이머¹⁴⁾, 안과 질환¹⁵⁾, 그리고 치과 질환에서도 시도되고 있다¹⁶⁾.

한의학에서 마이크로니들은 침 자극과 피부를 통한 약물 전달의 두 가지 복합적인 작용을 할 수 있는 것으로 볼 수 있다¹⁷⁾. 선행 연구로 미세다룬침 (microneedle treatment system, MTS)¹⁸⁾에 대한 연구 또는 한약을 패치 형태로 개발한 연구¹⁹⁾도 이루어지기도 하였다.

최근에는 마이크로니들 패치에 약침 제제²⁰⁾ 또는 한약물²¹⁾을 탑재하여 효과와 안정성을 확인한 연구가 이루어지기 시작하였다. 또한 생분해성 마이크로니들 패치(biodegradable hyaluronic acid microneedle patches)를 활용하여 아토피성 피부염의 건조 증상에 적용한 연구²²⁾도 이루어지는 등 한의학 영역에서도 신의료기술을 활용한 마이크로니들 패치의 적용이 활발해지고 있는 실정이다.

본 리뷰에서는 단일 성분의 약침 제제를 마이크로니들 패치에 적용한 동물 또는 사람 대상 연구 및 실험연구를 포함한 모든 연구들을 검색하여 분석하고자 하였다. 검색 결과 사람 대상 연구는 해당 사항이 없어, 최종 선정된 *in-vivo*와 *in-vitro* 연구들을 분석하였다. 약침 제제를 활용한 마이크로니들 패치의 최신 연구 동향 분석을 통하여, 앞으로 다양한 약침 제제가 마이크로니들 패치에 적용될 수 있는 근거 자료로 활용하고자 한다.

연구 방법

1. 검색 대상 설정

다양한 한약제제 중 단일 성분의 약침 제제는 제형의 특성상 외용이나 경피 투과 흡수에 용이하여 마이크로니들 패치 개발의 접근성이 쉬운 장점이 있다. 그러나 한약물의 경우 다양한 다른 성분과의 합쳐진 복합제제로 활용되므로, 한약물 단독의 특성으

로 평가하기 어려운 한계가 있다. 따라서 본 연구에서는 단일 성분의 약침 제제 중에서 마이크로니들 패치로 활용되며 2015년 2월부터 2024년 3월까지 출판된 연구를 검색 대상으로 설정하였다.

또한 임상적으로 다빈도로 활용하는 다음의 단일 성분 약침 제제 중에서 마이크로니들 패치로 개발 또는 활용되는 것을 검색하였다: “봉독(bee venom)”, “자하거(placenta)”, “산삼(ginseng)”, “녹용(cervi parvum cornu)”, “사향(Moschus)”, “섬수(bufonis venenum)”, “오공(scolopendrea corpus)”, “우황(bozoar bovis)” and “웅담(ursi fel)”. 그 중에서 봉독(bee venom)”, “자하거(placenta)”, “산삼(ginseng)”을 활용한 마이크로니들 패치는 선행 연구가 있는 것으로 확인되었다.

2. 검색 방법과 데이터베이스

해외 논문은 MEDLINE via PubMed, Science Direct, China National Knowledge Infrastructure (CNKI), 그리고 Wanfang에서 검색하였다. 국내 논문은 National Digital Science Library (NDSL), Research Information Sharing Service (RISS), Korean Studies Information Service System (KISS), 그리고 Oriental Medicine Advanced Searching Integrated System (OASIS)에서 검색하였다.

Pubmed와 Science Direct에서는 다음과 같은 검색어를 적용하였다. “bee venom”, “melittin”, “placenta”, “ginseng”, “ginsenoside”, “microneedle”, “microneedle patch” and “dissolving microneedle patch”. CNKI와 Wanfang에서는 위의 영문 검색어에 추가로 다음과 같은 중국어로 검색하였다: fengdu”, “zihche”, “shanshen”, “yeshancan”, “zhen tie”, “weizhen tiepian” and “rongjie weizhen tie pian”. 국내 데이터베이스인 NDSL, RISS, KISS and OASIS에서는 위의 영문 검색어 외에 다음과 같은 검색어를 추가하여 시행하였다: “봉독”, “자하거”, “산삼”, “마이크로니들 패치” 그리고 “용해성 마이크로니들 패치”.

3. 선정 기준

- 1) 영어, 한국어 및 중국어로 출판된 연구
- 2) 모든 사람 및 동물 대상 연구, 실험 연구
- 3) 치료 증재로 마이크로니들 패치에 봉독, 자하거, 산삼 등 단일 성분의 약침 제제를 포함하고 있는 연구
- 4) Full text를 확인할 수 있는 논문

4. 제외 기준

- 1) 치료 증재로 마이크로니들 패치에 단일 성분이 아닌, 복합 성분의 약침 제제를 포함하고 있는 연구
- 2) Full text를 확인할 수 없는 논문
- 3) 리뷰 논문
 - (1) 단, 대상 연구의 범위가 협소하므로 다양한 형태의 용해성 마이크로니들 패치를 포함하는 연구에서, 약침 제제를 포함하는 것이 있는지 검토하였다.
 - (2) 두 명의 독립된 연구자가(MJK and CWS) 제목과 초록을 검토하여 제외기준에 해당하는 연구는 배제하였고, 이후 해당되는 논문의 본문을 검토하여 최종 선정 기준에 부합 여부를 확인하였다.

5. 자료 추출

최종 선정된 논문에서 저자, 출판일, 출판 국가, 연구 디자인, 연구 대상 수, 대상 질환, 동물 모델, 용해성 마이크로니들 패치의 종류, 그리고 이상 반응을 추출하였다.

결 과

1. 검색 결과

1차 검색으로 총 18개의 연구가 검색되었다. 해외 연구는 13개로 Pubmed (n = 4), Science Direct (n = 4), CNKI (n = 4), 그리고 Wanfang (n = 1) 순으

로 확인되었다. 국내 연구 5개로 NDSL (n = 4), RISS (n = 1), KISS (n = 0), 그리고 OASIS (n = 0) 순으로 검색되었다. 이 중 8개의 연구는 중복되어 제외되었고, 3개의 연구는 영어 또는 한국어로 출판되지 않아 제외되었다. 최종 7개의 연구가 적합성 기준에 부합하여, 선정대상으로 리뷰 하였다(Figure 1).

2. 대상 연구의 일반적 특성

총 7 개의 연구 중에서, 2016년에 1개, 2021년 1개, 2022년에 3개, 2024년에 2개가 출판되었다. 그 중 RCT(randomized controlled trials)에 해당하는 연구는 없었으며, 6 개의 연구는 *in-vivo*, 1개의 연구는 *in-vitro*에 해당하였다(Table 1 and 2).

3. 대상 질환 유형

총 7개의 연구 중에서 3개는 류마티스 관절염^{24,27} 또는 통풍²⁸과 같은 관절 질환을 대상으로 하였다. 3개의 연구는 건선²³, 비후성 흉터²⁶, 세포 재생²⁹과 같은 피부과 질환을 대상으로 하였다. 나머지 1개의 연구는 신경변성질환²⁵을 타겟으로 하였다(Table 1 and 2).

4. 약침 제제의 종류

마이크로니들 패치에 탑재한 약침 제제의 종류로 봉독^{24,25,27,28}은 4개, 산삼^{23,26}은 2개, 그리고 자하거²⁹는 1개로 나타났다(Table 1 and 2).

5. 동물 모델의 유형

대상 질환에 따른 동물 모델로는, 류마티스 관절염에 대한 연구에서는 Male BALB/c mice, Sprague-Dawley(SD) rats을 대상으로 시행되었다. 통풍성 관절염 연구에서는 Kunming mice and Sprague Dawley rats을 대상으로 하였다. 피부질환 중 건선에서는 Male ICR mice, 비후성 흉터에서는 New Zealand white rabbits을 실험 대상으로 하였다. 피부 재생에 대한 연구는 In-vitro로 human dermal

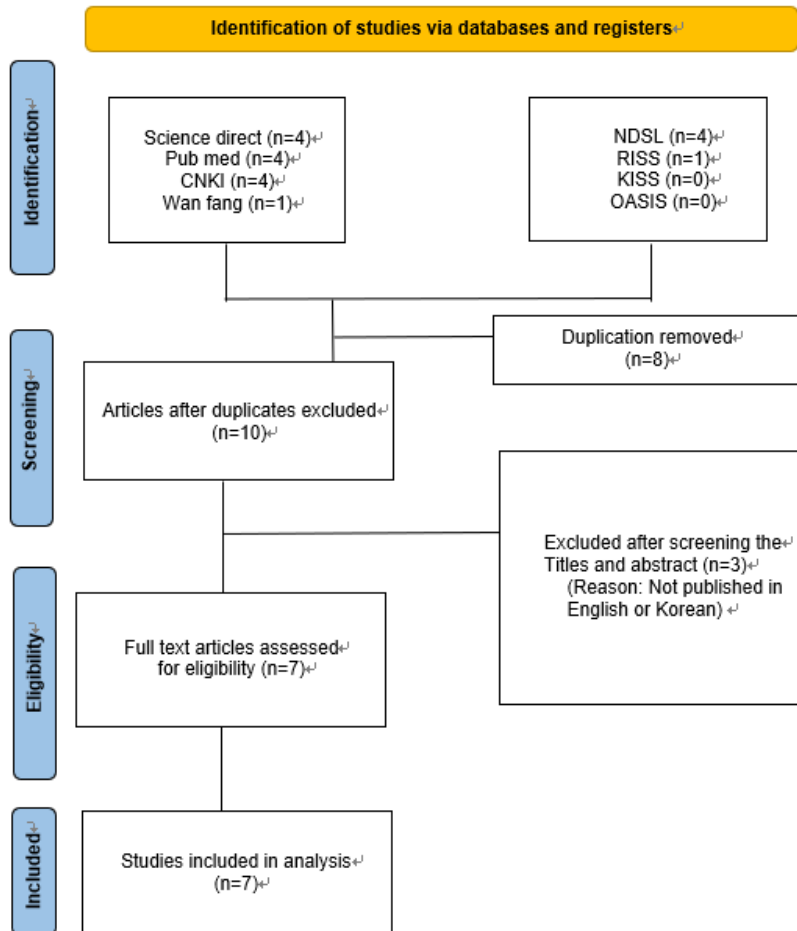


Fig. 1. Flowchart of the study selection process according to PRISMA. PRISMA, Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses.

fibroblasts(NHFs), human immortalized keratinocytes (HaCaTs)를 대상으로 시행하였다. 신경 변성 질환에서는 scopolamine-induced BALB/c male(38-42g/mouse) mice를 대상으로 하였다 (Table 1 and 2).

동물 모델에 따른 분석으로는, mice를 활용한 연구로는 건선(Male ICR mice) 1개, 류마티스 관절염 (Male BALB/c mice) 1개, 신경변성 질환(scopolamine-induced BALB/c male mice) 1개, 통풍성 관절염 (Kunming mice) 1개가 있다. Rats를 활용한 연구는 류마티스 관절염(male Sprague-Dawley rats)이 2개,

통풍성 관절염(Sprague Dawley rats) 1개가 있다. Rabbits를 대상으로 하는 것은 비후성 흰토끼(New Zealand white rabbits)에 대한 연구 1개가 있었다 (Table 1 and 2).

6. 패치 적용 시간

마이크로니들 패치의 적용 시간은 2건^{25,29)}은 4일 이내(1일, 4일), 3건^{24,26,27)}은 2주~6주 사이로 지속하였다. 2건^{23,28)}은 압력과 함께 적용하여 3분 동안 유지하였다(Table 1 and 2).

7. 평가 지표

건설 모델에서의 연구²³⁾에서는 병변 영역과 중등도 지표(PASI score)와 조직학적 변화를 관찰하였다. 비후성 흉터 연구²⁶⁾에서는 흉터 조직의 두께를, 피부 재생 연구²⁹⁾에서는 피부 조직의 조직학적 변화를 평가 지표로 하였다. 관절염 대상 연구^{24,27,28)}에서는 체중 감소, 관절의 부종, 임상 증상, 엑스레이를 통한 관절 변형 정도, 조직학적 변화, 혈청 nitric oxide 레벨 등을 측정하였다(Table 1 and 2).

8. 이상 반응

마이크로니들 패치 적용으로 인한 이상반응이나 과민반응에 대해서는 6개의 *in-vivo* 연구²³⁻²⁸⁾에서는 관찰하거나 보고된 바가 없었다. 1개의 *in-vitro* 연구에서는 피부 과민 반응에 대한 human study를 포함하였는데, 24시간 패치를 적용하면서 skin redness와 irritation이 발생하였으나, pain, edema, severe redness는 발생하지 않았다(Table 1 and 2).

고찰

약물의 피부 투과와 경피 전달에 대한 연구는 오랫동안 진행되어 왔으나, 피부 조직이 가지는 고유한 피부 장벽인 stratum corneum에 대한 제한으로 인하여 오랫동안 어려움으로 남아있었다. 하지만 최근 분자생물학적, 재료공학 등 학문적 발전과 함께 의료 기기 및 3D 프린팅 등 신의료기술의 발전과 함께 dissolving microneedle(DMN)이 새로운 약물 전달 방법으로 각광받고 있다¹⁷⁾.

문헌 검색의 대상이 된 연구들도 2016년 발표한 1건의 연구 이외에는, 모두 2020년 이후에 이루어진 것이다. 이는 마이크로니들 패치에 대한 연구가 최근부터 시작된 신의료기술이며 앞으로도 발전 가능성이 많은 영역이라 볼 수 있다. 따라서 이번 리뷰에서는 기존 약침으로 활용되고 있는 약침 제제를 포함하고 있는 마이크로니들 패치의 연구 현황을 분

석하였다.

최종 선정된 7개의 연구에서는 현재까지 마이크로니들 패치로 활용되고 있는 약침 제제는 봉약침, 자하거, 그리고 산삼 약침으로 확인되었으며, 봉독을 활용한 용해성 마이크로니들 패치는 류마티스 관절염, 통풍성 관절염 그리고 신경변성질환에 적용되었다. 선행 연구에서도 봉약침이 류마티스 관절염에서 FLS(fibroblast-like synoviocytes)로 인한 관절의 파괴를 억제하고, FLS의 세포 자멸을 유도하는 효능을 가지는 것으로 밝혀졌다³⁰⁾. 또한 봉독이 통풍성 관절염에서 염증 유발 사이토카인과 케모카인의 발현을 억제하여 부종과 통증을 조절할 수 있는 가능성이 있는 것으로 발표되었다³¹⁾. Zheng²⁷⁾의 연구에서도 류마티스 관절염에서 봉독이 염증 유발 사이토카인을 억제하는 기전을 활용하였다. 다만 봉독의 단독 작용이 아닌 diclofenac의 복합제제로 개발한 마이크로니들 패치의 효과를 확인한 것으로, 봉독 단독의 항염증 작용을 확인할 필요가 있다. 또한 최근에는 봉독이 dopaminergic neuron을 보호하여 항파킨슨 치료제로 가능성이 있음이 보고되기도 하였다³²⁾. NGUYEN²⁵⁾의 연구에서는 봉독이 neurodegeneration protein의 발현과 oxidative stress를 억제하여 신경 보호효과를 가지는 것을 확인한 것으로, 기존 연구에서는 봉독의 피하 주사에서만 효과를 발휘하였지만, 마이크로니들 패치를 통하여 작은 용량으로 장시간의 효과 발현이 가능한 것을 확인하였다. 이러한 봉독이 가지는 anti-arthritis와 anti-neurodegeneration 효능을 활용하여 경피적 약물전달 체계인 마이크로니들 패치에 적용하여 치료 도구의 다양성과 편의성에 도전한 연구로 평가할 수 있다.

선행 연구에서 산삼 복합체의 피부 외용 도포가 건설의 피부 영역에 치료 효과를 나타낼 수 있다는 결과가 발표되었다³³⁾. 또한 자하거 추출물이 피부 장벽 재생, 상처 회복, 미백, 항노화 등 다양한 피부질환에서 활용되고 있음을 널리 알려진 사실이다³⁴⁾. 한 의학에서도 용해성 마이크로니들 패치를 활용하여

Table 1. Characteristics of the included in-vivo studies (6 articles)

Study	Animal Model	Disease Type	Preparation Type	Intervention Duration(day)	Evaluation Index	Adverse Effects
Huang C, et al. (2022) ²³	Male ICR mice (6 weeks old; 20-25 g)	IMQ ointment-induced psoriasis	Rg3-Liposome	3 mins	1) psoriasis area and severity index (PASI score) 2) Histological analysis	No comment
Du G, et al.(2021) ²⁴	Rodent and murine AIA models 1) Male BALB/c mice of 6-8 weeks old (body weight 18-20 g) 2) Male Sprague Dawley (SD) rats of 6-8 weeks old (body weight 180-200 g)	rheumatoid arthritis	Melittin	every other day for 8 times(total 16)	1) body weight loss 2) change of paw thickness 3) clinical score of the symptoms 4) histology of the paws	No comment
NGUYEN CD, et al.(2022) ²⁵	Twenty-week-old BALB/c male (38-42 g/mouse) mice	scopolamine-induced neuro stress (neurodegenerative disorders)	bee venom(melittin)	2	1) Reactive oxygen species (ROS), lipid peroxidation (MDA), and adenosine triphosphate (ATP) levels 2) Open field behavior test	No comment
Cheng A, et al.(2024) ²⁶	New Zealand white rabbits (aged 8-9 weeks)	hypertrophic scar	AS-ginsenoside Rb1-L-carnosine (A-G-C)	4 once a week for six weeks	Morris water maze test thickness of the scar	No comment
Zheng L, et al.(2024) ²⁷	Male Sprague-Dawley (SD) rats	rheumatoid arthritis	Melittin	once every 3 days for a total of 21 days	1) Swelling of rat paw 2) degree of joint damage(X-ray) 3) Serum cytokine	No comment
Zhao M, et al(2016) ²⁸	Male Kunming mice (18e22 g) and Sprague Dawley rats	sodium urate induced acute gouty arthritis LPS-induced acute inflammation	Bee venom gel(BVG)	3mins	level of nitric oxide in serum	No comment

Table 2. Characteristics of the included in-vitro studies. (1 article)

Study	Cell Type	Disease Type	Preparation Type	Intervention Duration(hr)	Evaluation Index	Adverse Effects
Tansathien, K. et al.(2022) ²⁹	1) human dermal fibroblasts (NHFs) 2) human immortalized keratinocytes (HaCaTs)	exposed to UVB rays	placental extracts (GP, DP, or PP)	24	Skin Histology	Skin irritation (no pain, edema, severe redness)

아토피피부염의 건조증상을 개선한 연구가 보고되었다²²⁾. 그리고 한약물과 마이크로니들 패치를 결합한 연구도 선행되었는데, 자운고 마이크로니들 패치가 아토피피부염 치료에 효과를 가지는 것이 밝혀졌다²⁰⁾. 마이크로니들 패치가 피부장벽의 투과성을 증가시켜 난치성 피부질환에 대한 향후 효과적인 후보 치료 물질로 활용될 가능성이 높다.

현재까지 약침 제제를 마이크로니들 패치와 결합한 연구는 시도 단계로 확인되었지만, 향후 다양한 약침제제 또는 한약 제제를 마이크로니들 패치로 활용하여 피부질환, 근골격계 질환, 신경퇴행성 질환 등에 적용해 볼 수 있는 가능성이 있다. 또한 마이크로니들 패치의 약물 결합뿐 만 아니라, 3D 프린팅 기술을 이용한 패치의 형태 변화³⁵⁾ 또는 마이크로니들과 전기적 결합³⁶⁾의 영역도 향후 발전이 기대되는 영역으로 평가할 수 있다.

다만 아직까지 약침 제제의 마이크로니들 패치에 대한 적용 연구가 시도 단계로, 누적된 연구 결과가 제한적이며, 사람대상 RCT 연구는 아직 시행되지 않았다. 앞으로 다양한 약침 제제가 마이크로니들 패치로 적용되어 적용 질환의 대상이 확대되기를 기대해본다. 또한 약침 제제를 마이크로니들 패치를 통해 부착했을 때 발생할 수 있는 이상 반응, 특히 피부 과민 반응에 대해서는 분석 대상 연구²⁹⁾에서 일부 제한적인 보고만 있어, 안정성에 검증도 향후 추가적으로 시행되어야 할 부분이다. 또한 패치의 피부 부착 시간과 적용 기간도 연구마다 매우 다양하므로 피부 과민과 안정성을 고려한 최적의 부착 시간도 연구가 필요하다. NGUYEN²⁵⁾의 연구에서 약침 제제가 기존의 피하 주사 보다 패치를 통해 적용되었을 때 보다 더 소량으로 유효한 효과를 발휘할 수 있는 결과를 바탕으로, 향후 최적의 효과를 발휘하는 치료 용량에 대한 연구도 후속 연구가 진행되어야 할 것으로 생각된다.

결론

마이크로니들 패치에 적용된 단일 성분의 약침 제제 연구를 리뷰한 결과, 봉독, 자하거, 산삼 등의 약침 제제가 퇴행성 관절염, 류마티스 관절염, 비후성 흉터, 건선, 피부 재생, 그리고 신경퇴행성 질환에 적용되었다. 하지만 선정된 연구 수가 7개로 매우 제한적으로, 향후 다양한 약침 제제가 보다 더 광범위한 질환에 활용되기를 기대한다. 또한 마이크로니들 패치에 약침 제제를 탑재했을 때의 안전성, 최적 부착 시간, 최적 치료 용량에 대한 연구도 향후 진행되어야 한다.

INTEREST

The author has no conflicts of interest to declare.

FUNDING

None.

ACKNOWLEDGMENTS

I thank graduate student Chang-Woo Sun for helping data extraction and organization.

ETHICAL STATEMENT

This research did not involve any human or animal experiment.

참고문헌

1. Moore LE, Vucen S, Moore AC. Trends in drug- and vaccine-based dissolvable microneedle

- materials and methods of fabrication. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2022;173:54-72. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0939641122000340>. doi: 10.1016/j.ejpb.2022.02.013.
- Wan W, Li Y, Wang J, et al. PLGA nanoparticle-based dissolving microneedle vaccine of clostridium perfringens ϵ toxin. *Toxins*. 2023;15(7):461.
 - Moon S, Richter-Roche M, Resch TK, et al. Microneedle patch as a new platform to effectively deliver inactivated polio vaccine and inactivated rotavirus vaccine. *NPJ vaccines*. 2022;7:26.
 - Lee I, Lin W, Shu J, Tsai S, Chen C, Tsai M. Formulation of two-layer dissolving polymeric microneedle patches for insulin transdermal delivery in diabetic mice. *Journal of biomedical materials research Part A*. 2017;105(1):84-93.
 - Demir B, Rosselle L, Voronova A, et al. Innovative transdermal delivery of insulin using gelatin methacrylate-based microneedle patches in mice and mini-pigs. *Nanoscale horizons*. 2022;7(2):174-184.
 - Liang C, Wang R, He T, et al. Revolutionizing diabetic wound healing: The power of microneedles. *Chinese Journal of Plastic and Reconstructive Surgery*. 2023;5(4):185-194. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2096691123000717>. doi: 10.1016/j.cjprs.2023.12.004.
 - Huang Y, Li J, Wang Y, et al. Intradermal delivery of an angiotensin II receptor blocker using a personalized microneedle patch for treatment of hypertrophic scars. *Biomaterials science*. 2023;11(2):583-595.
 - Lee Y, Kumar S, Kim SH, et al. Odorless glutathione microneedle patches for skin whitening. *Pharmaceutics*. 2020;12(2):100.
 - Choi H, Hong J, Seo Y, et al. Self-assembled oligopeptoplex-loaded dissolving microneedles for adipocyte-targeted anti-obesity gene therapy. *Adv Mater*. 2024:e2309920. doi: 10.1002/adma.202309920.
 - Huang S, Wen T, Wang J, et al. Nanoparticle-integrated dissolving microneedles for the co-delivery of R848/aPD-1 to synergistically reverse the immunosuppressive microenvironment of triple-negative breast cancer. *Acta Biomater*. 2024;176:344-355. doi: 10.1016/j.actbio.2024.01.009.
 - Zhu T, Yu X, Yi X, et al. Lidocaine-loaded hyaluronic acid adhesive microneedle patch for oral mucosal topical anesthesia. *Pharmaceutics*. 2022;14(4):686.
 - Castilla-Casadiego D, Miranda-Muñoz KA, Roberts JL, et al. Biodegradable microneedle patch for delivery of meloxicam for managing pain in cattle. *PLoS ONE*. 2022;17(8):e0272169.
 - Zheng L, Chen Y, Gu X, et al. Co-delivery of drugs by adhesive transdermal patches equipped with dissolving microneedles for the treatment of rheumatoid arthritis. *Journal of Controlled Release*. 2023;365:274. doi: 10.1016/j.jconrel.2023.11.029.
 - Yan Q, Wang W, Weng J, et al. Dissolving microneedles for transdermal delivery of huperzine A for the treatment of alzheimer's disease. *Drug Deliv*. 2020;27(1):1147-1155.
 - Shi H, Zhou J, Wang Y, et al. A rapid corneal healing microneedle for efficient ocular drug delivery. *Small*. 2022;18(4):2104657.

16. Zhang X, Hasani-Sadrabadi MM, Zarubova J, et al. Immunomodulatory microneedle patch for periodontal tissue regeneration. *Matter*. 2022;5(2):666-682. doi: 10.1016/j.matt.2021.11.017.
17. Zhang R, Miao Q, Deng D, Wu J, Miao Y, Li Y. Research progress of advanced microneedle drug delivery system and its application in biomedicine. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 2023;226:113302. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0927776523001807>. doi: 10.1016/j.colsurfb.2023.113302.
18. Chun H, Song H. Analysis of trend of studies on microneedle treatment system (MTS). *J Pharmacopuncture*. 2021;24(4):182. doi: 10.3831/kpi.2021.24.4.182.
19. 박선주, 박지연, 우성천. 국내 한방 패치 특히 현황에 대한 분석연구. *societyofpreventivekoreanmedicine*. 2018;22(1):45. doi: 10.25153/spkom.2018.22.1.004.
20. Nguyen CD, Yoo J, An EJ, et al. Pharmacokinetic improvement provided by microneedle patch in delivering bee venom, a case study in combating scopolamine-induced neurodegeneration in mouse model. *Drug Delivery*. 2022;29(1):2855. doi: 10.1080/10717544.2022.2116129.
21. Jang HM, Kim H, Park S, et al. Dissolvable microneedle patch increases the therapeutic effect of jawoongo on DNCB-induced atopic dermatitis in mice. *Complement Med Res*. 2023;30(1):1-10. doi: 10.1159/000525451.
22. Song J, Lee G, Jung M, Choi J, Park S, RCT efficacy and safety of a biodegradable hyaluronic acid microneedle patch for dry skin in atopic dermatitis : A single-blinded, split-body, randomized controlled trial. .
23. Huang C, Gou K, Yue X, et al. A novel hyaluronic acid-based dissolving microneedle patch loaded with ginsenoside Rg3 liposome for effectively alleviate psoriasis. *Materials & Design*. 2022;224. doi: 10.1016/j.matdes.2022.111363.
24. Du G, He P, Zhao J, et al. Polymeric microneedle-mediated transdermal delivery of melittin for rheumatoid arthritis treatment. *Journal of controlled release : official journal of the Controlled Release Society*. 2021;336:537-548.
25. Nguyen CD, Yoo J, An EJ, et al. Pharmacokinetic improvement provided by microneedle patch in delivering bee venom, a case study in combating scopolamine-induced neurodegeneration in mouse model. *Drug Delivery*. 2022;29(1):2855. doi: 10.1080/10717544.2022.2116129.
- 26.. Cheng A, Zhang S, Wang B, Gao Y. Layered dissolving microneedle containing a three-drug combination on the treatment of hypertrophic scar. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 2024;95. doi: 10.1016/j.jddst.2024.105572.
27. Zheng L, Chen Y, Gu X, et al. Co-delivery of drugs by adhesive transdermal patches equipped with dissolving microneedles for the treatment of rheumatoid arthritis. *J Control Release*. 2024;365:274-285. doi: 10.1016/j.jconrel.2023.11.029.
28. Zhao M, Bai J, Lu Y, et al. Anti-arthritis effects of microneedling with bee venom gel. *Journal of Traditional Chinese Medical Sciences*. 2016;3(4):256. doi: 10.1016/j.jtcms.

- 2016.09.005.
29. Tansathien K, Suriyaamporn P, Ngawhirunpat T, Opanasopit P, Rangsimawong W. A novel approach for skin regeneration by a potent bioactive placental-loaded microneedle patch: Comparative study of deer, goat, and porcine placentas. *Pharmaceutics*. 2022;14(6). doi: 10.3390/pharmaceutics14061221.
30. Yang L, Zhao W, Gong X, et al. Exploring potential network pharmacology-and molecular docking-based mechanism of melittin in treating rheumatoid arthritis. *Medicine (Baltimore)*. 2023;102(32):e34728. doi: 10.1097/MD.00000000000034728.
31. Goo B, Lee J, Park C, Yune T, Park Y. Bee venom alleviated edema and pain in monosodium urate crystals-induced gouty arthritis in rat by inhibiting inflammation. *Toxins (Basel)*. 2021; 13(9):661. doi: 10.3390/toxins13090661. doi: 10.3390/toxins13090661.
32. Park J, Jang KM, Park K. Effects of apamin on MPP(+)-induced calcium overload and neurotoxicity by targeting CaMKII/ERK/p65/STAT3 signaling pathways in dopaminergic neuronal cells. *Int J Mol Sci*. 2022;23(23): 15255. doi: 10.3390/ijms232315255. doi: 10.3390/ijms232315255.
33. Nguyen UT, Nguyen LTH, Kim B, Choi M, Yang I, Shin H. Natural compound mixture, containing emodin, genipin, chlorogenic acid, cimigenoside, and ginsenoside Rb1, ameliorates psoriasis-like skin lesions by suppressing inflammation and proliferation in keratinocytes. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2020; 2020:9416962. doi: 10.1155/2020/9416962.
34. Kwon JW, Hong SE, Kang SR, Park BY. Effect of human placental extract treatment on random-pattern skin flap survival in rats. *J Invest Surg*. 2019;32(4):304-313. doi: 10.1080/08941939.2017.1417518.
35. Li S, Cao S, Lu H, He B, Gao B. Kirigami triboelectric spider fibroin microneedle patches for comprehensive joint management. *Mater Today Bio*. 2024;26:101044. doi: 10.1016/j.mtbio.2024.101044.
36. Monou PK, Andriotis E, Tzetzis D, et al. Evaluation of 3D-printed solid microneedles coated with electrosprayed polymeric nanoparticles for simultaneous delivery of rivastigmine and N-acetyl cysteine. *ACS Appl Bio Mater*. 2024. doi: 10.1021/acsabm.3c00750.

ORCID

김민정 <https://orcid.org/0000-0001-6156-0886>