

마이크로니들을 이용한 경피약물전달의 피부 미용학적 접근

김성준*

A Study on Transdermal Drug Delivery System with Microneedle System in the Field of Skin Care

Sung-Jun Kim*

접수: 2011년 7월 6일 / 게재승인: 2011년 8월 9일

© 2011 The Korean Society for Biotechnology and Bioengineering

Abstract: The penetration of outside material into skin is not easy. It is since the skin, which is a very hard barrier, protects the body against outside chemical and physical stimulation. Microneedle system which can help improve drug penetration into skin is advancing variously in transdermal drug delivery system (TDDS) in the field of skin care. After inserting microneedle into skin by using electrical or artificial forces, it makes microhole and drug penetration easily and induces natural skin rejuvenation. Diffusion and penetration of drug by optical and electrical force of microneedle is better for fast and effective TDDS. This is more developed than the traditional method such as the manual stamp, roller, and meso gun. The drug absorbed into dermal layer by microneedle helps revive and repair damaged skin. In the future, utilization of microneedle for skin care will progress constantly because of its human-friendly biodegradable materials and the development of the no pain microneedle.

Keywords: Microneedle, transdermal drug delivery system (TDDS), skin barrier, skin rejuvenation, skin care

¹(주)제니트리 생명과학연구소

¹Life science R&D center GENIETREE Inc., Hanshin IT Tower, unit 409, Guro-3-dong, Guro-gu, Seoul 152-768, Korea
Tel: +82-2-868-1921, Fax: +82-2-868-1920
e-mail: bepleased@nate.com

²숙명여대 사회교육대학원

²Graduate School of Social Education, Sookmyung Women's University

1. 서론

피부는 감염, 탈수, 물리적인 자극과 외부 환경으로부터 인체를 보호하는 역할을 담당하며 [1,2] 피부에 접촉한 물질은 우수한 피부 장벽에 의해 체내로 침투하기는 매우 어렵다. 경구투여 약물의 경우 위장내의 pH, 장내의 체류시간과 음식물, 장내 세균과 운동성에 의해 약물의 변화가 불가피하고 흡수율도 저하될 수 있다. 또한 위, 간, 소장내에서 효소에 의해 분해가 되는 약물은 생체 이용률이 떨어지고 약물에 의해 위장관의 장애를 초래할 수 있다. 경피투여 약물은 소화기관(消化器官)에서 약물의 분해를 막을 수 있어서 경구투여 약물의 단점을 보완할 수 있고 국소부위에 적절하게 직접적으로 작용하며 부작용이 미미하여 최근 약물전달시스템의 대안(代案)으로 인식되고 있다. 마이크로니들(microneedle)은 바늘이 물리적인 힘을 발생시키는 부분에 수동기기(手動器械) 또는 전동장치에 연결되어 인위적인 힘이나 전기적인 동력에 의해서 피부에 삽입되고 미세한 microhole을 만들어 약물의 침투를 용이하게 하며 자체적으로 피부 조직을 자극하여 자연적인 피부 재생 과정(wound healing process)에 의해서 세포 재생을 돕는 성장인자(growth factor), 사이토카인(cytokine) 등이 발현된다. 그리고 이 물질들에 의해 새로운 콜라겐이 생성되며 fibroblast의 생성 촉진과 turn-over, metabolism의 개선 등이 일어나게 되어 피부에서 우수한 효과를 나타내게 한다. 그러나 일반적인 경피투여 방식은 각질층을 통과하여 진피층까지 약물이 전달되어야 하지만 견고한 각질층에 의해 약물의 투과성은 떨어지고 약물이 피부를 침투하기 위해서는 적절한 소수성을 가지며 분자량이 500 이하이어야 하는 등 약물의 사용이 제한적이다 [3]. 약물 전달 시스템은 약리적인 활성물질을 최적의 효력을 발휘하도

록 적정 부위에 전달하는 기술을 의미하며 경구용 약물전달 시스템이 가장 일반적이지만 마이크로니들을 이용한 약물 전달은 특정 국소부위에 활성 약물을 전달하는 경피투과 약물 전달 시스템 (transdermal drug delivery system; TDDS)이며 본 논문에서 피부 미용분야에서의 그 응용을 알아보려고 한다.

2. 본론

2.1. 피부 보호막의 구조

피부는 최외각에서부터 표피층과 진피층, 피하지방으로 구성되어 있고 피부의 최외각층인 각질층은 두께가 10~20 μm 이며 죽은 세포층에 해당된다. 각질층은 피부의 최외각층으로 여러 외부의 환경 요인으로부터 피부를 보호하는 barrier로 각질세포는 비교적 고밀도의 기질 (filaggrin)과 여기에 들어있는 저밀도의 세섬유 (keratin filaments)로 채워져 있다. 각질층은 데스모솜 (desmosome)이라는 단단히 연결된 무핵의 죽은 세포로 구성된 약 25개의 층으로 이루어져 있어서 피부건조를 방지하고 외부의 화학적 자극이나 항원, 미생물, 기생충, 곤충 등에 의한 상해로부터 피부를 보호하는 역할을 수행한다. 각질층의 세포간 지질 성분으로 약 50%를 차지하는 세라미드 (ceramide)는 화학 구조상 잘 포화된 상태의 긴 탄소사슬을 갖고면서 조밀하고 단단한 분자 결합 간격을 유지하는 지질막으로 크리스탈 같은 구조를 형성하여 수분의 통과를 어렵게 하는 차단막으로 작용한다. 각질층 아래에는 과립층, 유극층, 기저층이 있고 50~100 μm 의 두께에 해당하며 확산에 의해 대사물질이 자유롭게 이동된다. 표피층 아래 진피층은 1~3 mm에 해당되고 혈관과 신경, 임파선 등이 분포하며 각질층을 통과할 경우 경피를 통한 약물전달은 쉽게 일어날 수 있다.

2.2. 마이크로니들의 역사

고대 외과치료법의 중요한 소재이었던 석침 (石鍼)인 돌 (石)은 2천여 년 이전의 고서 (古書)에 따르면 원시시대의 자침 도구 (刺針道具)로써 펌석 (砭石)에 해당되며 치료용 도구로 사용되었다. 동양의학에서 미세 바늘침은 침자요법 (鍼刺療法)으로 매화침 (梅花鍼), 피부침, 도장침, 참침 (鑿鍼), 원침 (圓鍼), 시침 (錐鍼) 등으로 불리우며 사용되어 왔다 [4]. 매화침은 망치모양의 침으로 침이 7개가 꽃혀 있어서 칠성침이라고 하며 도장침은 도장 모양의 원통형 스테인리스관에 인입되어 있어 피부 부위에 눌러서 침을 자입하는 방식으로 자입하는 깊이를 조절할 수 있다. 피부를 압박하거나 찰과 (擦過) 할 목적으로 이용하는 참침, 원침, 시침 등은 침으로 표피를 천피 (穿皮)하여 질병 치유용으로 사용되었다. 현재 이러한 바늘침들은 침의 길이와 형태에 따라 여드름, 흉터, 색소침착, 모공 축소와 각종 질병 치료에 각각 사용되고 있다.

TDDS의 기초가 된 것은 Jenner의 우두 접종이었다. 1796년 Jenner는 바늘을 이용하여 백신의 기원인 우두 접종을 시행하였다. 우두 백신을 접종하기 위해 우유 짜는 소녀의 손에 있는 상처에서 얻은 고름을 피부의 표피층을 절개한 8살 정도의 건강한 소년에게 접종하여 경피 약물전달을 시도하였

다 [5]. 예방 접종 (vaccination)이라는 용어는 Jenner의 제자 Denning이 1803년 만든 것으로 Jenner의 이론이 발표된 후 예방접종은 유럽과 아메리카로 확산되어 Jenner가 세계적인 명성을 얻는 계기가 되었다.

직접 목표로 하는 부위에만 주사를 이용하여 약물전달을 하는 메조테라피 (mesotherapy)는 1952년 프랑스 Dr. Pistor가 시초이다. Pistor는 청력을 치료하기 위해 환자의 귀 주변에 procaine을 주입하고 바늘을 이용한 약물전달을 시행하여 청력 장애가 호전이 되었다. 그 후 이 직접 주사법은 1964년에 흉터 치료 등 미용 분야까지 확대되었고 메조테라피가 Dr. Pistor에 의해 시행된 후 프랑스를 중심으로 유럽과 남아메리카에서는 50년 넘게 시술되었다. 메조테라피는 1987년 프랑스의학회에서 프랑스 전통의학의 한 분야로 인정받게 되었고 지금은 프랑스 의대 교육 과정에 포함되어있다. 그러나 미국의 경우 메조테라피는 지방분해, 피부재생의 목적으로 최근에 주목을 받고 있으며 비타민과 미네랄, 히아루론산 (hyaluronic acid) 등을 이용한 mesolift/mesoglow의 효과와 phosphatidylcholine (PPC)과 enzymes (collagenase와 hyaluronidase)의 체내 주입을 통해 체형에 변화를 주는 것으로 주로 미용 분야에서 인기를 얻고 있다 [6,7].

초창기의 메조테라피는 주사를 이용한 의료적인 치료기술이었으며 바늘을 활용하여 병변 부위에 약물을 직접 주입하므로 최소한의 약물로 최대의 효과를 얻어내고 경구투여에 의한 부작용의 위험성을 낮출 수 있었다. 피부의 경우 적절한 약물을 injector를 이용하여 epidermal injection, superficial dermal injection, deep dermal injection을 통해 치료 부위에 직접적으로 주입하므로 조직의 변화를 유도할 수 있고 반면에 메조롤러, 스탬프 등과 같이 다수의 미세한 바늘을 이용한 약물전달의 경우 국소 부위에 니들링 (needling)을 하여 기존 조직을 빠르게 퇴화시키고 새로운 조직을 생성시킨다. 이러한 수습에서 수백 개의 바늘 (Fig. 1(a))에 의해 피부에 무수한 open channel을 만들며 니들링 과정에서 발생된 microhole을 경로로 약물의 침투가 일어나고 skin rejuvenation이 되면서 turn-over의 가속화가 색소 피부나 수술 흉터, 주름진 피부를 개선하는 효과로 나타난다. 기존 주사기를 이용한 전통적인 메조테라피 시술에서 벗어나 수습, 수백 개의 마이크로니들이 장착된 형태의 기기로 확대되었고 짧은 시간 내에 보다 많은 약물전달을 할 수 있었다.

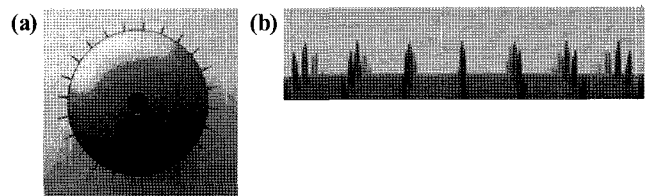


Fig. 1. Pictures of microneedles. (a) Rolling type of microneedles make microholes on skin successively with 24×8 lines. (b) Microneedle is made with stainless steel which is coated with gold and the length is 2.00 mm.

2.3. 생체 적합성 마이크로니들

안전성이 우수한 생체 적합성 마이크로니들 재질의 연구가

점차적으로 증가하고 있다. 일반적인 마이크로니들 재질로 실리콘과 실리콘 복합물, 스테인리스 스틸 등이 있으나 피부에 닿을 경우 자극성 접촉피부염 (irritant contact dermatitis)의 발생으로 인해 다수의 스테인리스 스틸 바늘이 부착된 기기는 금으로 바늘을 도금 처리하기도 한다 (Fig 1(b)). 그러나 소독과정과 반복 사용으로 도금이 벗겨지며 도금 부위의 변성이 발생된다.

대표적인 생분해성 재질로는 고분자인 폴리락타이드 (polylactide)가 있다. 폴리락타이드는 옥수수 전분을 효소로 가수 분해하여 글루코오스를 만든 후 이것을 미생물 발효를 통해 얻어진 락트산 모노머를 고리화시켜 개환 중합하여 얻은 지방족 폴리에스터 (aliphatic polyester)이며 가수분해가 생체 내에서도 가능하기 때문에 생체 재료로 많이 쓰인다. 특히 폴리락타이드는 안전성이 확보되고 우수한 생체적합성으로 인해 약물전달용 재질 뿐 아니라 생체적용 재료로 폭넓게 이용되고 있다. 초기 합성은 락트산 (lactic acid)을 이용한 축합 반응에 의해 개발되었으나 고분자로 얻기 힘들어 현재 락티드 (lactide)를 개환 중합시켜 얻고 있다. 폴리락타이드 외에 지방족 폴리에스터의 일종으로 생분해성 고분자 폴리-caprolactone (polycaprolactone; PCL)이 있다. PCL은 ϵ -caprolactone의 개환 중합 반응에 의해 만들어지며 비교적 생분해가 빠르고 가공이 용이하며 다른 생분해성 고분자에 비하여 가격이 낮아 생분해성 고분자중 경제성, 물성, 그리고 가공성에서 균형이 이루어진 고분자이다. 무독성과 생분해성, 가공성의 우수한 특성으로 의약품의 보철재료, 봉합사 및 방출 조절성의약품제조 분야에 사용되고 있다 [8].

PCL은 그 구조 중에 에스테르기를 포함하고 있어서 이것이 수용액 속에 침적되었을 때 수화의 발생에 의해 에스테르기가 끊어지면서 생분해성이 발현된다 [9]. 이 재질은 시간에 따라 가수분해와 효소분해에 의하여 고분자가 저분자로 분해가 되며 기계적인 강도가 우수한 특징으로 인해 대부분 봉합사의 물질로 사용되고 골 재생용 조직공학에 이용하려는 시도가 많이 이루어지고 있다 [10]. 그 밖에 적용 가능한 생체적합성 재질로는 내충격성, 내열성을 가진 폴리에테르이미드 (polyetherimide)와 가볍고 내충격성 및 가공성이 우수한 폴리 카보네이트 (polycarbonate) 등의 고분자가 있다.

2.4. 마이크로니들의 피부 적용

마이크로니들에 의한 미용적인 효과는 조직 부위에 직접적으로 약물을 침투시켜 개선시키는 방법과 마이크로니들에 의한 물리적인 자극이 피부 조직의 재생을 촉진하게 하는 방법이다. 그러나 마이크로니들의 피부 자입 (刺入)은 침윤적 (invasive)인 방법이므로 피부 장벽 파괴는 피부에 직접적인 손상을 일으키며 방어 기능을 약화시킬 수 있다. 시술 후 일시적인 피부의 당김 현상과 가려움은 방어 기능의 약화로 발생할 수 있으며 이런 현상을 줄이기 위해 생리활성물질 (bioactive substance) [6]의 사용이 바람직하다. 생리활성물질은 미용의 목적과 치료의 가능성을 나타내는 약리적인 효과를 나타내는 물질을 일컫으며 비타민과 미네랄, 펩타이드, 줄기세포활성화제, 각종 성장인자 등으로 여러 물질을 복합적으로 사용하면 피부의 rejuvenation에 효과적이고 피부 기능

을 강화할 수 있다. 피부 상태는 지질-수분-천연보습인자로 이루어진 복합 콜로이드계이므로 가장 적합한 물질의 비슷한 비율로써 20~35%의 지질, 40~60%의 물, 2~5%의 천연 계면활성제를 가진 에멀전 (emulsion)이나 혼합물 형태이다. 이 비율은 피부에서 친화적인 작용을 할 수 있으며 유수분 밸런스를 맞출 수 있다. 마이크로니들 시술 후 생리활성물질이 피부 내부에 전달되고 전달된 물질이 피부 내측에 그대로 잔존하기 위해서는 인위적인 보호막이 필요하다. 피부에 침투한 물질은 피부 압력으로 인하여 일시적으로 외피로 유출될 수 있으며 도포된 물질이 microhole을 완전히 채우지 못할 경우 피부조직과 도포된 물질 사이에 빈공간이 발생하여 이물질이나 세균, 바이러스가 피부조직에 침투할 수 있다. 또한 마이크로니들의 피부 삽입시 통증과 염증 반응이 발생할 수 있으므로 시술 후 각질층과 유사한 구조를 가지는 점성이 높은 크림 성상의 염증완화제를 도포하여 피부 각질층과 결합하므로 튼튼한 방어벽을 구축하고 부작용을 차단해야한다.

2.5. 마이크로니들 적용 약물의 특성

건강한 피부는 견고한 방어벽을 구축하여 외부의 물리적이고 화학적인 자극으로부터 신체를 보호하는 역할을 담당하므로 체외의 물질들의 침투가 어려우며 체내의 물질 또한 외부 유출이 어렵다. 경피투과용 약물의 경우 등장성 (isotonic)이면서 보통 친유성/친수성의 분배계수가 3 이하 이어야하며 너무 친수성이 크면 각질층으로 분배가 일어나지 않고 너무 친유성이 크면 각질층에서 진피층으로 분배가 일어나지 않는다. 피부 장벽을 구성하는 지질은 세라마이드, 콜레스테롤 (cholesterol), 유리지방산 (free fatty acid)으로 구성되어 있으며 무게대비 50 : 27 : 12 비율이므로 피부 지질과 유사한 조성의 약물이 피부 친화성이 우수하여 침투력에 영향을 줄 수 있다.

피부에 적용 가능한 마이크로니들 약물의 특징을 아래와 같이 열거하였다.

- ㉑ 금속성 바늘과 접촉시 산화성을 극복할 것.
- ㉒ 바늘에 의한 일시적인 장벽 손상을 빠르게 회복시키고 피부 항상성 유지에 도움을 주는 물질일 것.
- ㉓ 피부 침투가 용이하고 소량으로도 우수한 활성을 나타낼 것.
- ㉔ 체액 및 인체 내의 전해질과 반응이 일어나지 않을 것.
- ㉕ 섬유아세포에 영향을 주어 콜라겐과 엘라스틴의 합성에 기여할 것.
- ㉖ 피부의 배세포 (germinal cell) 기능을 촉진할 수 있을 것.
- ㉗ 피부 면역력을 향상시키는 생리활성 물질을 함유할 것.
- ㉘ 휘발성이 적어 약물의 손실이 발생치 않을 것.
- ㉙ 고농도로 피부에 침투하여도 인체에 안전할 것.
- ㉚ 결절의 생성 (nodule formation), 괴사 (necrosis), 자극성 접촉피부염의 발생이 없어야 할 것.
- ㉛ 염증매개인자의 활성을 억제하여 피부질환을 일으키지 않을 것.

현재에 약물로 사용되고 있는 대표적인 생리활성물질은 다음과 같다.

첫째, 피부 재생 물질인 성장인자이며 Table. 1에 열거하였다.

Table 1. Growth factors and its functions

Growth factor	INCI Name	Function
Epidermal growth factor (EGF)	Human oligopeptide-1	Anti-aging, anti-wrinkle, wound healing
Insulin like growth factor-1 (IGF-1)	Human oligopeptide-2	Anti-wrinkle, hair growth, fat burning
basic fibroblast growth factor (bFGF)	Human oligopeptide-3	Anti-aging, anti-wrinkle, hair growth
Thioredoxin (TRX)	Human oligopeptide-4	Anti-oxidant, skin whitening
Keratinocyte growth factor (KGF)	Human oligopeptide-5	Anti-aging, hair growth, wound healing
Stem cell factor (SCF)	Human oligopeptide-6	Hair growth, anti-wrinkle
Transforming growth factor-3 (TGF-3)	Human oligopeptide-7	Anti-aging, anti-wrinkle, wound healing
Interleukin-10 (IL-10)	Human oligopeptide-8	Anti-aging, anti-inflammation

인체가 태어나면서부터 가지고 있는 휴먼줄기세포 성장인자는 약 250여종이며 현재까지 21종의 성장인자의 기능과 분자식을 밝혀내고 있다. 피부조직을 구성하는 세포의 증식과 분화, 분열은 성장인자라는 물질에 의해 결정되며 성장인자는 세포의 증식과 분열을 촉진하여 피부 조직을 회복시키거나 복구하고 세포 주기를 정상화시켜준다. 상처치유과정에서 성장인자는 분비량이 빠르게 증가하여 상처부위의 세포 재생력에 영향을 미치고 상피화 (epithelialization)를 촉진시킨다. 그러므로 이와 같은 펩타이드 구조의 성장인자는 빠른 피부 재생효과를 나타낸다.

둘째는 안정화된 아스코르빅산 (ascorbic acid)이다.

아스코르빅산 (ascorbic acid)은 대부분 미백 소재로 알려져 있으며 에틸아스코빌에텔 (ethyl ascorbyl ether), 아스코빌글루코사이드 (ascorbyl glucoside), 마그네슘아스코빌포스페이트 (magnesium ascorbyl phosphate) 등이 아스코르빅산을 안정화시킨 소재들이다. 순수 비타민 C인 아스코르빅산의 경우에는 쉽게 산화되는 성질이 있으나 안정화된 소재는 산소와 열, 금속이온이 존재하는 산화적 조건에서도 안정도 (stability)를 유지할 수 있는 장점이 있으면서 섬유아세포를 증식시켜 콜라겐합성을 촉진하며 멜라닌 전구체의 억제효과가 있는 것으로 확인되고 있다 [11].

셋째는 우수한 점탄성 기능을 가진 히아루론산과 각종 성장인자를 함유한 인태반 (human placenta) 추출물이다. 히아루론산은 환부의 치료에 있어 세포의 이동 및 분화와 관련된 중요한 세포외 기질 (extracellular matrix)이며 조직의 재생에 관여한다는 연구가 있다 [12]. 또한 히아루론산은 우수한 점탄성과 윤활작용으로 인공 피부의 재료로 활용되고 있으며 피부와 얼굴에 결손 부위의 재생을 증가시키고 콜라겐 합성에 영향을 주며 자극받은 부위의 재생에 관여한 것으로 알려졌다 [12,13]. 인태반은 미네랄과 비타민이 풍부하게 함유되어 있고 섬유모세포 성장인자-2 (basic fibroblast growth factor; bFGF-2), 혈소판유래 성장인자-AA (platelet-derived growth factor-AA; PDGF-AA), 혈관내피 성장인자 (vascular endothelial growth factor; VEGF) 등의 함유로 멜라닌의 합성을 억제하고 표피층의 turn-over를 증가시켜 미백 작용이 있는 것으로 알려진다 [14].

넷째, 지방분해의 목적으로 사용되고 있는 PPC 성분이다. PPC는 대두 (soybean)에서 추출한 lecithin으로 지방 색전증, 간기능 부전, 미숙아의 호흡곤란 증후군 (respiratory distress syndrome) 등에 사용되어 왔으나, 미용적인 목적으로는 Rittes가 2001년 처음 지방 조직에 PPC formula를 주사하여 지방

조직의 소실을 보고하였으며 이후 현재까지는 미용적 목적으로 주로 사용하고 있다 [15]. 기타 최근 바이오산업의 진전에 의해 인간유래 줄기세포 배양액과 식물유래 줄기세포 활성 화제가 주목을 받고 있으며 그 외에 콜라겐과 허브 추출물, 비타민 등의 소재가 있다.

2.6. 마이크로니들에 의한 약물전달율의 향상

Henry 등은 1998년 calcein을 이용하여 마이크로니들의 경피 투과성을 측정하였다. Calcein은 극히 낮은 피부 투과성을 나타내는 물질로 알려져 있으며 마이크로니들을 사체피부에 적용하였을 때 calcein의 투과율이 매우 높게 나타났으며 바늘이 없는 상태보다 30배 이상 증가하였다. 이러한 약물의 전달 향상은 바늘과 피부 사이에 발생된 틈새 사이를 통해 약물의 전달이 발생하였고 바늘이 제거된 후에도 생성된 홀에 의하여 약물의 전달율이 수십 배 증가됨을 확인하고 있다. Henry 등이 사용한 마이크로니들은 피부에 쉽게 흡을 생성시킬 수 있는 끝이 매우 뾰족한 바늘 모양이며 약 150 μm 의 길이를 가졌다 [16].

2001년 Verma 등은 길이가 약 1.5 mm이고 192개의 바늘이 장착된 회전형 롤러를 이용하여 약물의 피부 침투력을 측정하였다. 연구에 사용된 피부는 복부 성형 수술을 한 여성 환자의 피부이고 약물은 lipophilic compound retinol이었다. 롤러를 사용한 약물의 피부 투과력은 피부의 심층부위까지 침투하여 롤러를 사용하지 않을 때보다 40.72배 더 증가하는 우수한 피부 침투력을 보여주었다. 바늘을 가진 회전형 롤러라는 간단한 기기를 통해서도 약물이 우수한 방어벽인 각질층을 통과할 수 있고 피부의 심층 부위에서까지 전달되어 약물의 존재가 발견됨에 따라 마이크로니들의 우수한 피부 침투력을 증명하였다 [17].

2005년 장 등은 회전 형태의 마이크로니들을 고분자 약물 (ovalbumin)을 이용하여 쥐의 피부에 투과성을 조사하였다. 롤러에 장착된 전체 바늘 수는 3,360개이며 바늘 하나의 높이는 230 μm 이고 날카로운 팁 (tip) 부위 직경은 56 μm 이었다. 롤링으로 발생된 바늘의 평균 깊이는 약 150 μm , 바늘에 의해 생성된 홀의 평균 직경은 약 35 μm 이었으며 15분 후 각질층까지 약물의 침투가 일어났고 30분 후에는 진피층까지 침투가 확인되었다 [18]. 이 결과로 분자량이 큰 단백질이나 펩타이드 약물의 전달이 마이크로니들에 의해 가능함을 판단할 수 있다.

2.7. 마이크로니들 약물전달기술의 발전

상기와 같은 마이크로니들에 의한 약물전달율의 향상은

피부 미용 분야에서 다양하게 적용되고 있으며 스탬프와 회전형 롤러, 메조 건 (meso gun)의 형태가 일반화되어 있다. 그 중 가장 많은 대중성을 가지는 기기 타입은 회전형 롤러이다. 이 기기는 원형 형태의 롤러 헤드부위에 수십, 수백 개의 마이크로니들을 부착시키고 피부 표면에 롤링 (rolling)을 실시하여 마이크로니들에 의해 microhole을 형성한 후 약물이 침투되는 시스템이다. 수동형태 (手動形態)의 스탬프 방식으로는 편평한 면에 다수의 마이크로니들을 장착하고 피부에 수직으로 압력을 가하면 마이크로니들이 microhole을 생성하고 약물의 침투를 도와준다. 회전식보다는 홀의 생성은 많지 않으나 scratch의 발생은 적다는 이점이 있으며 얼굴과 같이 곡면 부위가 많은 부위에는 호형 (弧形) 형태의 스탬프가 효과적이다. 반면 진보된 패치방식으로 피부와 접촉하는 면에 약물을 함유한 다수의 생분해성 바늘을 형성하고 약물이 접하지 않는 면에는 약물 저장층을 형성하여 피부에 침투된 마이크로니들에 의해 생성된 미세한 홀을 통해 서서히 약물을 경피 전달 시키는 방법이 있다. 이 방식은 상대적으로 약물의 손실이 없이 장시간에 걸쳐서 서서히 흡수시키는 점에 있어서 효과적으로 약물의 효용성을 높일 수 있으나 메조 건과 같이 넓은 부위에 신속하게 전달하는데에는 미흡한 점도 있다. 메조 건은 의료용으로 한정되어 있으며 시술시 약물의 일부 손실이 발생하는 기계식 피스톨에서 전자식 형태로 전환되면서 통증을 경감시켜주고 약물의 손실을 줄여 주며 국소 부위에 정확한 약물전달을 할 수 있다. 부가가치가 클 것으로 예상되는 중공형 (hollow type) 마이크로니들은 약물 챔버 (chamber)로부터 약물이 마이크로니들을 경유하고 신속하게 피부에 침투할 수 있게 하여 소량의 약물전달로도 효과를 나타내게 하며 중공형 마이크로니들을 이온발생 장치와 결합하여 약물의 투과를 더욱더 촉진시키기도 한다.

근래 주목받는 디지털 형태의 마이크로니들 기기는 멀티침을 이용한 피부재생법으로 전동장치와 연결된 마이크로니들의 니들링을 통해 표피를 제거하거나 손상시키지 않고 진피에 자극을 주어 피부의 자연적 치유작용을 유도하는 기술이다. 기존 수동형 마이크로니들은 일부 통증을 유발하고 시술 시간이 오래 걸리며 좁은 부위에 대한 시술이 어려운 점을 지니고 있었으나 수동 회전식 형태의 단점을 극복한 디지털 터치형태의 기기는 회전식이 아닌 수직 스탬프 형태이며 스탬프가 일정하고 균일한 진동으로 조직 손상은 최소화하고 피부 재생력과 활성화를 극대화시킨 것이다. 특히 바늘의 삽입시 통증을 줄이고 세밀한 시술이 가능하며 기존 수기 (手技) 형태의 롤러가 지닌 보관 및 위생상의 어려움 등 여러 가지 단점을 보완하여 1회용 카트리지를 사용함으로써 위생적이고 피부에 안전하게 적용할 수 있다. 직경이 각기 상이한 바늘과 다양한 카트리지가 만나 세밀하고 정교한 약물전달이 가능하게 할 뿐 아니라 피부 자극이 적고 혈액 역류 가능성이 없어 안전성이 우수하고 수직 스탬프가 1초에 42~52회 정도의 균일한 진동으로 움직여 피부 재생력을 활성화시키는 방식으로 약물과 함께 사용하면 흡수율을 증가로 빠른 개선 효과를 기대할 수 있다. 앞으로는 약물전달방법에 있어서 다양한 에너지의 동시 시스템이 작용하여 빠르고 신속한 경피전달효과를 나타내며 전기적, 물리적, 광학적

에너지를 하나 혹은 둘 이상 복합적으로 동시에 발생시켜 작용효과를 증대시키는 방법이 대안이 될 것으로 예상된다. 이러한 약물전달 방식은 에너지 발생장치에 초음파 발전소자나 진동소자 또는 진동모터 등의 동력 발생기를 가지고 있으며 피부와 접하는 면에는 마이크로니들을 부착하고 약물을 투여할 때 광학에너지 (optical energy), 고주파에너지 (high frequency energy), 초음파 발생장치에너지 (ultrasonic energy), 이온전류에너지 (ion current energy) [19-23]가 직접 피부로 조사하여 흡수작용이 증가되고 부가적인 에너지에 의해 피부 개선 효과가 높아지게 하는 기술이다.

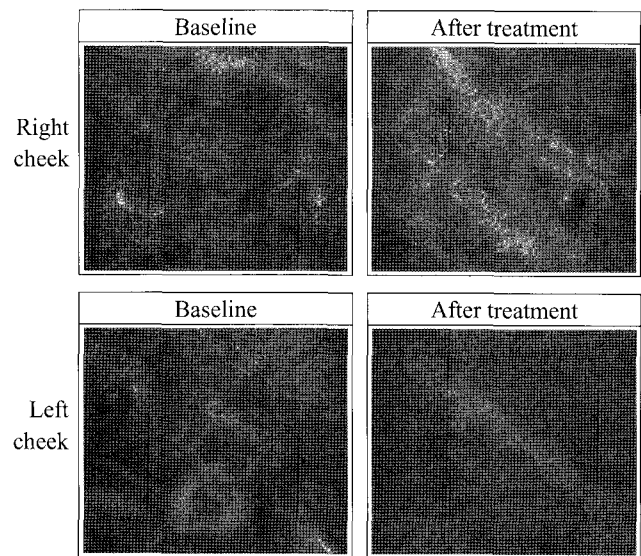


Fig. 2. Confocal microscope assay before and after treatment. The right cheek of a 20 years old female suffering from acne was applied with bioactive substances, while the left cheek was applied with the same bioactive substances using microneedle. Keratinocytes were irregular at the baseline of each case because of acne inflammation. But after 4 weeks of treatment, the keratinocytes became uniform foam and the left cheek's condition using microneedle became better than the right cheek. (The size of confocal images: 500 μm \times 500 μm , wavelength: 830 nm. Measurement regions of the parts of a female face were evaluated by skin's physiological effect using Confocal Microscope VivaScope 1500, Lucis Inc. USA.)

3. 결과 및 고찰

마이크로니들의 약물전달에 관한 피부 미용분야의 적용은 최근 다양한 방법으로 진전되고 있다. 스탬프와 회전형 롤러, 기계식 메조 건 형태에서 탈피하여 효과적인 약물의 침투를 위해 다양한 형태의 마이크로니들이 고안되고 각종 피부 질환과 미용 분야에 전기적, 물리적, 광학적 에너지를 선택적으로 활용하므로 생리활성물질의 피부 전달율을 높일 수 있게 되어 침투 물질의 확산으로 인해 효용성을 높일 수 있다.

마이크로니들에 의한 약물전달은 중공형태 바늘의 내부를 통해 약물을 전달하는 방법과 바늘에 의해 microhole이 생성된 뒤 도포된 약물이 microhole을 통해 피부에 전달되는 방법, 생분해성 바늘을 이용하여 약물을 피부로 전달하는 방법 등

으로 분류할 수 있다. 빠르고 안전하며 많은 양을 전달시키는 방법에서도 전기 친공법 (electroporation), 초음파와 열소자를 이용하는 방법, 이온삼투요법 (iontophoresis) 등도 개발되고 있으며 여러가지 복합적인 방법을 적용하여 약물전달 효과를 증대시킬 수 있다.

마이크로니들의 재질로써 폴리락타이드는 안전성이 확보되고 우수한 생체적합성으로 인해 약물전달용 재질 뿐 아니라 생체적용 재료로 폭넓게 이용되고 있으며 PCL은 경제성, 물성, 가공성에서 균형이 이루어진 고분자로 기계적인 강도도 우수하다.

마이크로니들 적용 생리활성물질은 콜라겐, 비타민에서 최근 바이오테크놀로지의 진전에 의해 성장인자, 줄기세포배양액과 활성화제, 펩타이드 등 저분자 물질에서 고분자 물질까지 여러 종류가 사용된다. Fig. 2와 같이 생리활성물질이 마이크로니들을 통해 약물전달이 일어날 경우 피부 개선에 유효한 효과를 나타내며 마이크로니들을 사용하지 않은 피부 상태보다 개선 효과가 우수함을 나타내고 있다. 생리활성물질은 피부의 turn-over 기능을 정상화 시켜주고 노화된 각질층을 제거하며 재생 기능을 강화하여 피부 항상성을 유지하는데 도움을 준다.

특히 화장품의 경우 마이크로니들과 병행 사용시 안전성은 매우 중요하며 각질층을 통한 물질의 분배는 진피층까지 도달할 수 있으므로 의약품에 준하는 안전성이 요구된다. 마이크로니들에 의한 TDDS는 피부 미용분야에 빠른 효과로 유용하게 활용될 수 있음을 확인할 수 있다.

4. 결론

피부질환치료와 미용의 목적으로 기능성 활성성분을 함유한 미용제나 소재에 대한 관심이 고조되고 있다. 일반적으로 피부에만 도포되는 의약품이나 화장품은 주로 피부의 상층부에만 영향을 주어 효과가 미미했으나 마이크로니들을 이용한 피부 침투는 활성 성분이 각질층을 통과하고 진피층에까지 전달되어 피부 재생을 유도하므로 짧은 시간에 빠르고 우수한 효과를 나타낸다. 금속 재질의 편형 주사기를 이용한 약물투여 방식에서 개선된 아주 작은 마이크로 크기의 경피투과형 마이크로니들이 중공형태로 제작되어 활용되고 바이오산업의 진전으로 인해 우수한 생리활성 물질의 개발이 이루어지면 앞으로 마이크로니들 관련 기술의 성장 가능성은 높을 것으로 예상된다. 최근 생활 수준의 향상과 건강, 미용에 대한 관심이 고조되면서 피부 미용 분야에서 약물전달 산업의 발전 가능성이 높아졌으며 특히 인체 친화적인 생분해성 물질의 마이크로니들이 개발되고 바늘의 삽입에 대한 통증 문제도 해결되는 과정에 있으므로 향후 지금보다 진일보한 약물전달의 체계를 이룰 수 있을 것으로 판단된다.

References

- Hardman, M. J., P. Sisi, D. N. Banbury, and C. Byrne (1998) Patterned acquisition of skin barrier function during development. *Development* 125: 1541-1552.
- Forslind, B. (1994) A domain mosaic model of the skin barrier. *ACTA Derm. Venereol.* 74: 1-6.
- Brown, M. B., G. P. Martin, S. A. Jones, and F. K. Akomeah (2006) Dermal and transdermal drug delivery systems: current and future prospects. *Drug delivery* 13: 175-187.
- Lee, B. K. (1984) *Acupuncture*. 1st ed., p. 19. Needle Korea Press, Korea.
- Jenner, E. D. (1965) *Inquiry (1798) and The Complete Letters of Lady Mary Wortley Montagu*. 1st ed., p. 338. Clarendon Press, Oxford, UK.
- Atiyeh, B. S., A. E. Ibrahim, and S. A. Dibo (2008) Cosmetic mesotherapy: between scientific evidence, science fiction, and lucrative business. *Aesthetic plastic surgery* 32: 842-849.
- Caruso, M. K., A. T. Roberts, L. Bissoon, K. S. Self, T. S. Guillot, and F. L. Greenway (2007) An evaluation of mesotherapy solutions for inducing lipolysis and treating cellulite. *J. Plast. Reconstr. Aesthet. Surg.* 61: 1321-1324.
- Favis, B. D. and J. M. Willis (1990) Phase size/composition dependence in immiscible blends: experimental and theoretical considerations. *J. Polymer Physics*. 28: 2259-2269.
- Chen, J., A. Ma, Y. Lai, Y. Chen, and M. Cui (1997) The mechanism of degradation for the absorbable biomaterials poly (epsilon-caprolactone) *in vitro* and *in vivo*. *J. Biomedical engineering* 14: 334-337.
- Guo, Q. and G. Groeninckx (2001) Crystallization kinetics of poly (epsilon-caprolactone) in miscible thermosetting polymer blends of epoxy resin and poly (epsilon-caprolactone). *Polymer* 42: 8647.
- Yamamoto, I., N. Muto, K. I. Murakami, and J. I. Akiyama (1992) Collagen synthesis in human skin fibroblasts is stimulated by a stable form of ascorbate, 2-O-alpha-D-glucopyranosyl-L-ascorbic acid. *J. Nutr.* 122: 871-877.
- Alexander, S. A. and R. B. Donoff (1980) The glycosaminoglycans of open wounds. *J. Surg. Res.* 29: 422-429.
- Caplan, A. I. (2000) Tissue engineering designs for the future: new logics, old Molecules. *Tissue Engineering* 6: 1-8.
- Itho, H. (1990) Functions and whitening effect of placenta. *Frangrance J.* 6: 67-71.
- Rittes, P. G. (2001) The use of phosphatidylcholine for correction of lower lid bulging due to prominent fat pads. *Dermatol. Surg.* 27: 391-392.
- Henry, S., D. V. McAllister, M. G. Allen, and M. R. Prausnitz (1998) Microfabricated microneedles: a novel approach to transdermal drug delivery. *J. Pharm. Sci.* 87: 922-925.
- Verma, D. D. and A. Fahr (2001) Investigation on the efficacy of a new device for substance deposition into deeper layer of the skin: Dermaroller. *Institut für Pharmazeutische Technologie und Biopharmazie*, May 10, Marburg, Germany.
- Jang, W. Y., C. R. Lee, S. M. Seo, B. Lee, M. S. Kim, G. L. Khang, H. G. Lee, and H. B. Lee (2005) Transdermal delivery of FITC-Ovalbumin with microneedle system. *J. Kor. Pharm. Sci.* 35: 403-409.
- Jeon, C. O. (2010) Microneedle stamp having an ionic terminal therein. *Kor. Patent* 10,100,6546.
- Kalia, Y. N. and R. H. Guy (2001) Advanced drug delivery reviews. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 48: 159-172.
- Denet, A. R., R. Vanbever, and V. Preat (2004) Skin electroporation for transdermal and topical delivery. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 56: 659-674.
- Doukas, A. G. and N. Kollias (2004) Transdermal drug delivery with a pressure wave. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 56: 559-579.
- Mitragotri, S. and J. Kost (2004) Low-frequency sonophoresis: A review. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 56: 589-601.