

약물 전달 시스템의 네트워크 연구: 마이크로니들과 피부

박정현*, 신예원*, 이성훈*, 곽한식*, 이재현**, 이정규***, 이준원*

요약

치료약물은 경구, 주사, 경피, 비강, 폐를 통하여 주입할 수 있으나 많은 부작용을 가지고 있다. 약물전달시스템은 약물이 가지고 있는 부작용을 줄이고 효율성을 증가시키기 위하여 최근에 개발되고 한단계 진전된 방법으로 원하는 부위에 치료약물을 효과적으로 전달할 수 있다. 다양한 약물전달시스템 방법들 중에 마이크로니들 치료시스템은 고통 없이 피부에 약물을 효과적으로 주입하는 방법으로 의약과 피부미용 분야에서 발달되고 있다. 이 논문에서는, 약물전달시스템과 마이크로니들치료시스템의 기본적인 개념에 대하여 소개하고, 이와 함께 피부의 구조와 기능을 기술하여 마이크로니들을 제조하고 연구하는 이 분야의 연구자들에게 도움이 되도록 하여 새로운 기술의 발전이 가능하도록 하였다.

A Study on Networks for Drug Delivery Systems: Microneedle and Skin

Jung-hyun Park*, Yewon Shin*, Sung-hoon Lee*, Hahn-shik Kwak*, Chae Hyun Lee**,
Jeong-gyu Lee***, Junwon Lee*

ABSTRACT

Drug can be administered through oral, parenteral, transdermal, nasal, and pulmonary route, but each have its own disadvantage. The drug delivery system(DDS) is an advanced technology that effectively delivers therapeutic drugs to desired targets and thereby reduces side effects and increase efficacy. Microneedle therapy system(MTS) is advancing in the field of medicine and skin care which can improve drug diffusion into skin with no pain. In this study, we introduce the basic concepts of DDS and MTS including the structure and function of skin, so that researchers may benefit in their attention on the production of microneedle and promoting research on the area.

Key Words : Drug Delivery System, Microneedle Therapy System, Skin, Epidermis, Dermis, Subcutaneous Fat

*배재대학교 바이오·의생명공학과 (✉jhpark6237@nate.com)

**배재대학교 정보전자소재공학과.

***(주) 스펙랩

· 제 1저자 (First Author): 박정현 · 교신저자 (Correspondent Author): 이준원

· 접수일(2013년 2월 15일), 수정일(1차 : 2013년 3월 18일), 게재확정일(2013년 3월 26일)

I. 서론

체내에 투여된 약물들은 다양한 경로를 통해 위장에서의 소화작용과 여러 가지 생리학적 과정을 통하여 혈류를 따라 특정부위에 도달하여 약효를 나타낸다. 질병을 치료하기 위한 일반적인 약물의 전달은 정맥주사나 경구를 통해 이루어 졌으나, 대부분의 약물이 가지고 있는 부작용이나 복용의 불편함이 많고 인체내로 약물의 농도를 조절할 수 없는 문제점이 발생한다. [1]

피부(Skin)는 표피(Epidermis), 진피(Dermis), 피하지방(Subcutaneous fat)으로 구성되어 있는데 피부세포 사이의 통로(intercellular route)를 통해 피부에 접촉한 물질이 각질층(Stratum corneum)을 통과할 수 있는 가능성은 매우 적어 피부 속으로 흡수되기는 매우 어렵다.

본 논문에서는 약물이 피부에 전달되는 시스템을 파악하기 위하여 피부의 구조와 마이크로니들 치료시스템(MTS, Microneedle Therapy System) 기술에 대해 기술하고자 한다.

II. 본론

2.1 피부의 구조 및 기능

피부(Skin)는 인체의 외부를 덮고 있는 가장 기본적인 외피로서 대기오염, 자외선, 온도의 변화, 습기, 먼지 등의 외부환경과의 접촉 과정 중에 생존에 필수적인 정보를 신체로 받아드려 빠른 반응을 나타내어 내부장기를 보호하는 중요한 역할을 맡고 있다. 성인의 경우 피부의 총면적은 약 1.6~1.8m²이며 무게는 몸무게의 약 7~8%를 차지한다. 여성보다 남성의 피부가 두꺼우며 피하지방은 여성이 남성보다 두껍다. [2]

피부는 표피(Epidermis), 진피(Dermis), 피하지방

(Subcutaneous fat)의 3층으로 구성되어 있고 끊임없이 재생하는 조직이며 매우 중요한 기관이다.

2.1.1 표피(Epidermis)

표피(Epidermis)는 가장 바깥층이며 외부환경과 직접적으로 접촉하여 항상 노출되어 있다. 표피는 기저층 (Stratum basale, Basal layer)과 유극층 (Stratum spinosum, Spinous layer), 과립층 (Stratum granulosum, Granular layer), 투명층 (Shining layer) 그리고 각질층 (Stratum corneum)으로 총 5개의 층으로 구성되어 있다. [3]

(1) 기저층 (Stratum basale, Basal layer)

기저층은 표피의 가장 아래층으로 물결모양을 하고 있으며, 상처 같은 외부환경에 의해 영향을 받으면 세포재생이 어려워 흉터가 생긴다. 피부색은 기저층에서 만들어지는 멜라닌의 수와 양에 의해 결정되며, 멜라닌 형성 세포인 멜라노사이트에서 멜라닌을 만드는 작용이 다르기 때문에 개인 혹은 인종마다 피부색이 다른 것이다. [4]

기저층에서 형성된 각질형성 세포가 인체에서 완전히 각질이 되는 과정을 각화과정(Keratinization)이라 하며 이 과정은 약 28일정도 소요된다.

(2) 유극층 (Stratum spinosum, Spinous layer)

유극층은 기저층과 과립층 사이에 존재하는 층으로 세포가 서로 가시모양의 돌기로 형성되어 있어 유극세포라고 불린다. 면역기능에 중요한 랑게르한스세포 (Langerhans cell)가 유극층에 존재한다.

(3) 과립층 (Stratum granulosum, Granular layer)

방추형으로 되어있는 과립층에는 케라토히알린(keratohyalin)세포가 2~5개 층으로 이루어져 있어 각

화효소가 함유되어 있다. 각화가 시작되며 세포내 수분이 점차 감소하고 각질이 탈락되기 시작하지만, 수분저지막(Barrier zone)이 존재하여 외부로부터 이물질이 통과하거나 피부 내부로부터의 수분 증발을 차단한다.

(4) 투명층 (Shining layer)

손바닥과 발바닥 등 비교적 피부층이 두터운 부위에 주로 존재하여 생명력이 없는 세포로 2~3개 층으로 구성되어 있으며, 빛을 차단하거나 빛을 강하게 굴절시키는 작용을 한다.

수분침투를 방지하는 효과를 내는 엘라이딘(Elaidin)이라는 반유동적 단백질이 있으며, 수분이 흡수되지 않는다.

(5) 각질층 (Stratum corneum)

피부의 최외각층에 존재하는 생명력이 없는 죽은 세포로서 호산성 각화세포가 16~24층으로 겹겹이 쌓여 있다.

10~20%의 수분함유도를 가지고 있으며, 케라틴(50%), 천연보습인자(30%), 세포간지질(20%)로 이루어져 있어 외부환경으로부터 피부를 보호하는 역할을 하고 있다. 각질층 상부의 두께는 1/20mm 정도로 얇은 부위이지만 나이가 들어감에 따라 자외선 흡수량이 증가하면서 스스로를 보호하기 위해 본래의 두께보다 두꺼워 진다.

2.1.2 진피(Dermis)

표피 바로 아래의 두꺼운 층으로 피부의 90% 이상을 차지하며, 표피층의 두께보다 20~40배 정도 두껍다. 세포와 세포의 기질(Extra Cellular Matrix, ECM)로 구성되어 있으며 세포의 기질은 섬유와 기질로 구성되어 있다. 콜라겐섬유(Collagenous fiber)가 약

70~80%를 차지하고 탄력섬유(Elastic fiber)는 약 2~4%를 차지하고, 그 외의 기질(Ground substance)로서는 글리코사미노글리칸 (Glycosaminoglycans), 당단백질(Glycoprotein) 등으로 구성되어 있다. 섬유 사이에는 혈관, 림프관, 땀샘, 모낭, 피지선 등 매우 중요한 기관들이 모여 있다.

(1) 유두층(Papillary layer)

표피의 기저세포층 아래의 진피층 상부로서 불규칙적인 섬유결합조직의 배열로 되어 있다. 이 섬유 사이에는 수분이 많이 함유되어 있으며 유두층의 수분은 피부내 영양공급 및 체온조절을 해주며 피부탄력 및 유연에 관여한다.

또한 유두층에는 모세혈관과 신경종말이 표피 가까이 대부분 많이 분포되어 있어 모세혈관이 분포되어 있는 유두를 혈관성유두(Vascular papilla)라 하고 신경종말이 분포되어 있는 유두를 신경성유두(Nervous papilla)라 한다.

(2) 망상층(Reticular layer)

진피층의 하부쪽에 위치하지만 유두층과의 뚜렷한 구분은 없다. 망상층은 유두층(Papillary layer) 아래에 있는 단단하고 불규칙한 결합조직으로서 진피의 대부분을 차지한다. 교원섬유와 탄력섬유가 매우 치밀하게 구성되어 있고 피부표면과는 평행구조를 이루며, 깊이 들어 갈수록 섬유는 더욱 굵어지고 교원섬유가 약 98%를 차지한다. 또한 이 층에는 혈관, 림프관, 신경, 피지선, 모낭 등이 복잡하게 분포되어 있다.

2.1.3 피하지방층(Subcutaneous fat layer)

피부조직의 최하층으로 신체 활동에 사용되고 남은 여분의 지방을 저장하는 장소로 체온을 유지 시켜주고 외부로부터 충격을 완화시킨다. 영양소를 저장하여 에너지원으로 사용할 수 있게 하며, 피부의 운동성

을 향상시키는 역할 및 신체의 윤곽을 결정하는 심미적인 역할도 한다. 남성보다는 여성과 아동에 많이 발달되어 있고 피하조직이 적을 경우에는 피부 아래 근육과 뼈의 형태가 드러나게 된다.

2.2 약물전달시스템

기존의 약물들이나 새로운 바이오의약품들에 대한 안정성을 높이고 환자의 부작용을 최소화하며 최적의 효능 및 효과를 나타내기 위해 약물을 인체의 원하는 부위에 효율적으로 전달할 수 있도록 하는 기술을 약물전달시스템(Drug Delivery System, DDS)이라고 한다. 기존의 저분자 물질로부터 단백질, 항체, 바이러스, 펩타이드, 유전자에 이르는 바이오의약품들을 다양한 전달시스템을 이용하여 효과적으로 전달할 수 있는 기술로 이제는 나노기술들과 접목되어 융합기술로 발전되고 있다. [1,5]

약물전달시스템의 개념은 1960년대 처음으로 이론화되어 발표되기 시작하였다. Takeru Higuchi는 1961년[6]과 1963년[7] 논문에서 다공성 매트릭스에 고체의 약물을 주입하여 약물을 전달하는 이론을 발표하였다. 이 시스템은 지속적으로 약물이 방출되는 모델이지만, 인체내에서 약물이 적절하게 조절되어 흡수되거나 전달되지 못하는 단점이 있다. [8]

약물전달시스템 분야의 진정한 의미는 바이오의과학의 융합으로 볼 수 있는데, 약학, 공학, 화학, 물리, 의학 분야의 과학자들에 의해 1980대부터 성숙되어지기 시작했으며, 약물 전달 시스템은 시대에 따라 변화를 보이고 있다. 1980년대 중반에 니트로글리세린(nitroglycerin)과 에스트라디올(estradiol)이 피부의 진피층을 통과하는 전달체로 시장에 판매되기 시작하였다. 전달속도를 제한해야만 하는 구강을 통한 약물 전달체는 친수성 폴리머와 젤 형태의 전달체가 사용되기 시작하였다. 1960년대 이전에는 경구투여, 60년대는 주사 및 주입형태, 1970년대는 좌약식, 1980년대

는 비강 및 경구투여, 1990년대는 폐, 피부를 통한 약물 전달, 2000년대는 마이크로칩을 이용한 약물전달 시스템으로 진화하고 있다. [8,9] 또한, 약물전달시스템 기술은 약물이나 화장품등이 원하는 부위에 효율적으로 전달될 수 있도록 도와준다.

현재 약물의 안정성을 고려한 다양한 형태의 약물 전달시스템이 개발되고 있으며, 대표적으로 경구형, 흡입형, 주사형, 점막투과형, 경피형으로 구분된다.

2.2.1 경구형

경구투여형 약물전달 시스템은 빠르게 약물의 혈중 농도를 증가시키기 위한 즉시 방출형으로 편리성, 저렴한 제조비 등으로 가장 많이 사용되고 있는 약물 전달 방법이다. 위에서 분해되고 소장에서 흡수되는 시간 등의 여러 요인에 의해 약물 흡수 정도가 달라지므로 재현성이 낮다. 현재는 하이드로젤이나 키토산 나노물질을 이용한 약물 전달 연구가 수행되고 있다. [10]

2.2.2 흡입형

흡입형 약물전달시스템은 약물을 폐로 흡입시켜 전달하는 방법으로 위산이나 소화효소에 불안정한 다양한 약물의 적용이 가능하고 약물작용이 신속하다. 그러나 호흡 곤란 시 사용에 제한이 있으며 폐에 전달되더라도 소량의 약물만이 흡수된다는 단점이 있다. 현재는 글루카곤형태 펩타이드(GLP-1, glucagon-like-peptide 1)와 인슐린 등의 전달 시스템이 연구되고 있다. [11,12]

2.2.3 주사형

주사형 약물전달시스템은 약물을 전신 순환시킬 수 있으며 빠른 속도로 전달할 수 있는 약물전달방법이다. 주로 약물의 경구 투여가 어려울 경우 이용되며 투여 후 회수가 불가능하고 환자에게 통증과 불편함을

준다는 단점이 있다.

2.2.4 점막투여형

점막투여형 약물전달 시스템은 코, 눈, 구강, 직장, 질 점막을 이용한 약물전달방법으로 시장 비중은 낮으나, 주사형 약물전달시스템과 비교해 환자의 편의성이 높으며 자가 투여가 가능하다는 장점이 있다. 의약품에 적용 가능한 시스템 개발 후 본격적인 기술 발전이 이루어질 것으로 전망되고 있다.

2.2.5 경피형

경피형 약물전달시스템은 피부를 통해 약물을 통과시킬 수 있는 방법으로 다른 약물 전달 시스템에 비해 부작용이 적고, 환자의 편의성이 높다는 장점이 있다. 피부의 투과 장벽을 극복하고 약물의 경피 흡수속도를 증가시키기 위한 수동적인 경피 약물전달시스템과 능동적인 경피 약물전달시스템으로 구분된다.[13] 수동시스템은 약물의 물리 화학적 성질에 의존하는 방법으로 약물의 피부투과율을 높이기 위해 하이드로젤(hydrogel)이나 피브린풀(fibrin glue)등을 이용하는 접착성 매트릭스((DIA, Drug in Adhesive) 형태와 [14] 약물을 나노캡슐과 같은 저장고에 넣어 전달하는 형태가 있다.[11] 능동시스템은 경피 적용 약물의 범위를 확대하기 위한 방법으로 ① 초음파나 전기를 통한 약물의 에너지를 높이는 기술 ② 마이크로니들을 통한 물리적인 힘을 이용한 기술 ③ 각질층을 제거하는 기술로 분류된다.

1979년 12월 미국에서 처음으로 경피용 패취가 상용화되기 시작하면서 타 약물전달시스템의 문제점을 해결할 수 있는 장점을 가짐으로써 경피형 제제가 계속 발전하고 있다. 현재 패치(patch), 겔(gel), 로션(lotion), 크림(cream) 등을 이용하여 피부에 약물을 전달하기 위한 방법들이 개발되고 있다.

2.3 경피형 약물전달시스템으로서의 마이크로니들 기술

현재 다양한 형태의 약물전달시스템이 개발되었으며, 경피약물전달방법 중에서도 특히 활발히 개발되고 있는 마이크로니들 기술을 이용한 약물전달시스템에 (MTS, Microneedle Therapy System) 대한 내용을 다루고자 한다.

마이크로니들이란 미세한 침을 이용해 표피와 진피 사이에 미세구멍(Microhole)을 형성해 약물이나 유효성분의 흡수를 용이하게 하거나 피부내의 자연적인 피부 재생 과정(Wound healing process)에 의해 피부 세포를 재생시킨다. <그림 1>

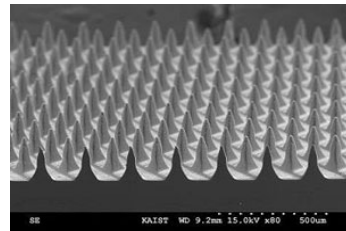


그림.1 마이크로니들
Fig.1 Pictures of microneedle

2.3.1 마이크로니들의 역사와 개발 배경

피부 박리술의 기원은 고대 이집트 시대에서 시작되었다. 1000년이 넘는 시간동안 인간은 피부를 벗겨 새로운 피부를 재생시키기 위해 여러 물질들을 사용했다. 동양의학에서 미세 바늘은 침차요법으로 사용되어 매화침, 피부침, 도장침, 원침, 시침 등으로 불리며 사용되었으며, 산(acid), 미네랄(mineral)과 식물에서 추출한 습포제 같은 것들을 사용하여 피부에 직접 자극을 주기도 했다. 오늘 날의 필링(peeling)이나 박피는 20세기 초반 독일 피부과 의사에 의해 시작되었다. [15]

이후 1935년을 기점으로 피부 박리술이 많이 알려지고 이로 인해 문신에 이용되기도 하였으며 니들을 이용한 기술은 1995년에 본격적으로 기술되었다.

2.3.2 마이크로니들의 장점

몸 안에 약물을 전달하는 방법들에 따라서 비효율적이거나 환자가 고통을 느끼는 등의 문제점을 가지고 있다. 예를 들어, 경구 투여방법은 투여방법이 편리하고 안정적이어서 가장 많이 이용되는 약물 복용 제형이지만 소화작용에 의해 분해되거나 흡수정도가 떨어지므로 약물 전달 효율이 매우 낮다. 다른 약물전달 방법인 주사형은 가장 기본적인 방법이지만 환자들이 느끼는 고통이 크고, 사용 시 전문가의 손길이 필요하며 1회 투여시 최소 1주에서 수개월 지속을 요구한다는 번거로움이 있다.

위와 같은 약물전달 방식은 투여하고자 하는 약물이 일시에 체내로 전달되므로, 체내의 대사 작용에 의해서 약물의 농도가 점차 낮아지게 된다. 체내에 흡수되는 약물의 농도가 적정농도보다 높을 때는 인체에 해를 끼칠 수 있고 낮을 때는 약물의 효과를 기대하기가 어렵다. 따라서 약물이 적정농도를 유지하며 체내에 투여될 수 있는 효과적인 약물 전달 방법이 필요하다.

경피형 약물 전달 방식 중 하나인 피부에 붙이는 패취형제제는 경구제와 주사제의 단점을 극복할 수 있는 효율적인 방법이다. 피부를 통하여 약물을 전달하므로 소화작용에 의한 약물의 분해를 방지할 수 있으며 환자의 고통도 적다는 장점이 있다. 경피형 약물 전달방법의 가장 큰 장점은 피부를 통해 약물을 전달하는 방법이기 때문에 약물을 지속적으로 전달할 수 있다는 것이다. [16] 마이크로니들은 각질층에 미세구멍을 형성하기 때문에 친수성이나 분자량이 큰 약물 전달도 가능하며 수동적인 확산에 의한 방법보다 피부 투과성이 약 1000배 정도 우수하다. 이로써 체내의 약

물을 적정 농도로 유지시킬 수 있다. 패취제와 마찬가지로 마이크로니들을 이용한 약물전달 방법은 소화기관에 의한 분해에 의한 약물의 변형을 방지할 수 있으며, 체내의 약물농도를 적정농도로 유지할 수 있다는 장점도 있다.

사람의 피부는 체내의 물질들이 피부 밖으로 유출되는 것을 막고 피부 밖의 해로운 물질이 체내로 유입되는 것을 차단하는 중요한 역할을 하고 있기 때문에 약물전달이 쉽게 이루어지지 않는다. 피부의 최외각에 있는 약 10~20 μ m 두께의 각질층은 친수성이거나 분자량의 큰 약물을 투과시키지 못하며, 투과가 가능한 약물을 매우 느린 속도로 투과시키기 때문에 약물을 체내로 전달하는 데 큰 장벽이 된다. [17, 18]

일반적으로 화장품을 사용할 때 화장품의 유효성분이 피부세포 사이를 통해 각질층을 통과할 수 있는 가능성은 약 0.3~0.5%로 매우 적은양이 피부에 흡수된다. 하지만 이 적은양은 세포가 가지고 있는 각화작용 등 세포의 고유 작용 특성으로 인해 유효성분이 피부 안으로 전달될 가능성은 거의 기대하기 어려운 수준이다. 마이크로니들 시스템은 유효성분의 피부침투성을 높이기 위해 마이크로니들을 이용하여 표피층과 진피층을 직접 연결하는 새로운 통로인 미세구멍을 만들고 이를 통해 유효성분이 피부 안으로 흡수되며 이로 인해 유효성분의 효과를 높일 수 있다. [19]

또한 마이크로니들이 진피층에 침투되면 피부세포는 자연적 상처치유 작용을 일으켜서 피부세포에 자체 콜라겐 생성을 유도하여 주름 및 탄력 개선, 모공 축소, 색소침착 완화, 피부주름 개선 등의 효과를 피부 세포에서 나타낸다.

현재 이러한 마이크로니들은 침의 길이와 형태에 따라 여드름, 흉터, 색소침착, 모공축소와 각종 질병 치료에 각각 사용되고 있다. 또한 마이크로니들 시스템은 미용적인 부분뿐만 아니라 마이크로니들을 이용하여 표피층과 진피층을 관통하는 미세구멍을 만들고 이를 통해 유효성분의 큰 효과를 나타내는 약물전달

시스템을 만들어 냈다. 피부의 표피층에 직접 사용하지만 피부를 상하지 않게 하고 고통이 적고 부작용도 거의 없으면서 피부가 자연적으로 치유되어 노화되거나 치료가 필요한 피부를 다시 새로운 피부로 재생시킬 수 있다. [20]

美 FDA에 보고된 바에 의하면 마이크로니들 시스템은 부작용이 거의 없고 오히려 피부의 두께를 8~10% 정도 증가시킨다고 밝혔다. [21]

III. 결론

약물전달시스템의 중요한 관점은 약물이 적절하게 인체내에서 원하는 질병부위나 피부에 어떻게 조절되어 전달되느냐에 달려 있다.

피부를 통한 약물 전달을 효율적으로 하기 위해서는 피부에 마이크로미터(μm) 스케일의 미세구멍(microhole)을 형성하여 약물이 50~100 μm 두께의 표피층까지 침투하여 효과적으로 약물을 전달 할 수 있는 방법으로 마이크로니들에 대한 관심이 세계적으로 급증하고 있으며, 연구의 활성화 및 시장이 확대되고 있다. 약물전달 시스템은 다양한 질병을 치료할 수 있는 많은 장점을 가지고 있으며 약물 전달시스템 중에서 간편하고 부작용이 없는 마이크로니들은 질병의 치료뿐만 아니라 피부의 재생과 화장품의 응용제품으로 발전하고 있다. 이러한 최근의 학문적 관심과 융합학문의 발달과 더불어 응용제품의 개발에 맞추어 적용 범위인 피부와 마이크로니들에 대한 전반적인 이론과 최근의 연구경향을 서술하여 이 분야의 연구자들에게 도움을 주고자 하였다.

다음 연구에서는 마이크로니들의 종류 및 제작 방법과 응용분야에 대한 연구를 기술하고 마이크로니들 시스템을 이용한 피부 치료방법과 응용 연구에 대하여 기술하고자 한다.

참고문헌

- [1] T.M., Allen, and P.R. Cullis, "Drug delivery systems: entering the mainstream," *Science*, Vol. 303, No. 5665, pp. 1818-1822, 2004.
- [2] R.S. Bressler, and C.H. Bressler, "Functional anatomy of the skin," *Clin Podiatr Med Surg*, Vol. 6, No. 2, pp. 229-246, 1989.
- [3] P. Xu, and Y.W. Chien, "Enhanced skin permeability for transdermal drug delivery: physiopathological and physicochemical considerations," *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst*, Vol. 8, No. 3, pp. 211-236, 1991.
- [4] Y. Mishima, S. Hatta, and Y. Ohyama, "Induction of melanogenesis suppression: cellular pharmacology and mode of differential action," *Pigment Cell Res*. Vol. 1, pp. 367-374, 1988.
- [5] A. Puri, K. Loomis, B. Smith, and J.H Lee, Yavlovich A, Heldman E, and Blumenthal R. "Lipid-based nanoparticles as pharmaceutical drug carriers: from concepts to clinic", *Crit. Rev. Ther Drug Carrier Syst*. Vol. 26, No.6, pp. 523-580, 2009.
- [6] T. Higuchi, "Rate of release of medicaments from ointment bases containing drugs in suspension," *J. Pharm. Sci*, Vol. 50, pp. 874-875, 1961.
- [7] T. Higuchi, "Mechanism of sustained-action medication. Theoretical analysis of rate of release of solid drugs dispersed in solid matrices," *J. Pharm. Sci*, Vol. 52, pp. 1145-1149, 1963.
- [8] A. Nicholas, "Historical perspective on advanced drug delivery: How engineering design and mathematical modeling helped the field mature," *Advanced Drug Delivery Reviews*, Vol. 65, No. 1, pp. 5-9, 2013.
- [9] J.Y. Rodney, H. Jenny, and Y. Chien, "Drug delivery trends in clinical trials and translational medicine: Growth in biologic molecule development and impact on rheumatoid arthritis, crohn's disease, and colitis," *J. Pharm. Sci*, Vol. 101, No. 8, pp. 2668-2674, 2012.
- [10] P. Fonte, J.C. Andrade, V. Seabra, and B. Sarmiento, "Chitosan-based nanoparticles as delivery systems of therapeutic proteins," *Methods. Mol. Biol*, Vol. 899, pp. 471-487, 2012.

- [11] M. Nemoto, Y. Hiki, K. Shimada, N. Nakai, K. Fujimoto, S. Inoue, N. Sakurada, H. Kaneko, M. Sugita, M. Okabe, and T. Sasaki, "Novel hormonal delivery method using the ink-jet technology: application to pulmonary insulin therapies," *Diabetes Technol Ther*, Vol. 13 No. 5, pp. 509-517, 2011.
- [12] M. Hohenegger, "Novel and current treatment concepts using pulmonary drug delivery," *Curr. Pharm. Des.* Vol. 16, No. 22, pp. 2484-2492, 2010.
- [13] V.V. Ranade, "Drug delivery systems. 6. Transdermal drug delivery," *Clin Pharmacol*, Vol. 31, No. 5, pp. 401-418, 1991.
- [14] R.K. Subedi, S.Y. Oh, M.K. Chun, and H.K. Choi, "Recent advances in transdermal drug delivery," *Arch Pharm Res*, Vol. 33, No. 3, pp. 339-351, 2010.
- [15] B.K. Lee, "Acupuncture," *Needle Korea Press*, 1st ed, pp.19, 1984.
- [16] CL. Stevenson, JT. Jr. Santini, and R. Langer, "Reservoir-based drug delivery systems utilizing microtechnology," *Adv. Drug. deliv. Rev*, Vol. 64, No. 14, pp. 1590-1602, 2012.
- [17] Y.C. Kim, J.H. Park, and MR. Prausnitz, "Microneedles for drug and vaccine delivery," *Adv. Drug. Deliv. Rev*, Vol. 64, No. 14, pp. 1547-1568, 2012.
- [18] SH. Bariya, MC. Gohel, TA. Mehta, and OP. Sharma, "Microneedles: an emerging transdermal drug delivery system," *J. Pharm and Pharmacol*, Vol. 64, No. 1, pp. 11-29, 2012.
- [19] MR. Prausnitz, "Microneedles for transdermal drug delivery," *Adv. Drug. Deliv. Rev*, Vol. 27, No. 56 (5), pp. 581-587, 2004.
- [20] RF. Donnelly, TR. Singh, and AD. Woolfson, "Microneedle-based drug delivery systems: microfabrication, drug delivery, and safety," *Drug. Deliv*, Vol. 17, No. 4, pp. 187-207, 2010.
- [21] HS. Gill, and MR. Prausnitz, "Pocketed Microneedles for Drug Delivery to the Skin," *J. Phys. Chem. Solids*, Vol. 69, No. 5-6, pp. 1537-1541, 2008.

감사의 글

본 결과물은 교육과학기술부의 '산업단지 캠퍼스 조성사업' 국고지원금으로 수행한 산학융합연구사업의 연구결과입니다.

저자소개



박정현 (Jung-Hyun Park)

2010 배재대학교 바이오의생명공학과

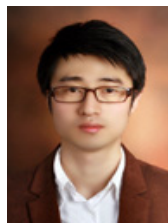
2010~ 현재 배재대학교 바이오·의생명공학과
※ 관심분야: 분자생물학, 의생명공학



신예원 (Yewon Shin)

2010 배재대학교 바이오의생명공학과

2010~ 현재 배재대학교 바이오·의생명공학과
※ 관심분야: 분자미생물학, 의생명공학



이성훈 (Sung-hoon Lee)

2011 배재대학교 생명유전공학과
이학사
2013 배재대학교 생명유전공학과
이학석사

2011년~ 현재 배재대학교 바이오·의생명공학과
※ 관심분야: 생리활성대사산물, 골 질병



곽한식 (Hahn-shik Kwak)

연세대학교 생화학과 이학박사
미국 국립보건원 Visiting Fellow

1988년~ 현재 배재대학교 바이오·의생명공학과 교수

※ 관심분야: 노화방지, 숙취해소 식품개발



이채현 (Chae Hyun Lee)

KAIST 재료공학과 공학박사
펜실베이니아주립대 방문교수

1993년~ 현재 배재대학교 정보전자소재공학과 교수

※ 관심분야: 치과재료 소결기술 개발



이정규 (Jeong-gyu Lee)

1992 충남대학교 화학과 이학석사
1992-2002 호남석유화학 대덕연구소 책임
임연구원
2003-2008 삼명바이오캠 기술이사

2009년~ 현재 (주)스몰랩 대표이사

※ 관심분야: 마이크로니들 개발, 바이오플라스틱 공정



이준원 (Junwon Lee)

2001 연세대학교 생명공학과(공학박사)
2006 전남대학교 의과대학 연구교수

2008년~ 현재 배재대학교 바이오·의생명공학과 조교수

※ 관심분야: 생리활성대사산물, 골 질병 약제 개발