

## 미녹시딜을 내포한 용융형 고분자 마이크로 니들의 길이에 따른 특성 및 발모 효능 관찰

한미리\*\* · 김은영\* · 정용현\* · 김명석\* · 박정환†

가천대학교 바이오테크놀로지학과, \*B2Y Korea Ltd., \*\*중앙대학교 융합의약학과  
(2013년 1월 2일 접수, 2013년 1월 18일 수정, 2013년 1월 20일 채택)

### Characteristics and Hair Growth Efficacy of Water Dissolving Micro-needles Containing Minoxidil Regarding Length of Micro-needles

Mee-Ree Han\*\*, Eun-Young Kim\*, Yong-Hyun Jung\*, Myoung-Seok Kim\*, and Jung-Hwan Park†

College of BioNano Technology and Gachon BioNano Research Institute, Gachon University,  
Seongnam-si, Gyeonggi-do 461-701, Korea

\*B2Y Korea Ltd. Cheonan-si, Chungcheongnam-do 331-833, Korea

\*\*School of Medicine, Chung Ang University, Dongjak-gu, Seoul 156-861, Korea

(Received January 2, 2013; Revised January 18, 2013; Accepted January 20, 2013)

**초록:** 본 실험에선 미녹시딜을 함유한 수용성 고분자 젤로부터 solvent casting 방법으로 250과 750  $\mu\text{m}$  두 가지 길이의 미녹시딜이 함유된 용융형 고분자 마이크로 니들(micro-needle)을 제작하였다. 제작된 미녹시딜을 함유한 용융형 고분자 마이크로 니들은 기계적 강도가 입증된 고분자 니들과 동일한 형태 및 기계적 강도를 나타냈으며, 성공적으로 피부를 투과함을 확인하였다. 제조된 고분자 마이크로 니들의 경우 피부 적용 후 최소 30분 이상은 부착되어야 전체 니들의 50% (v/v) 이상이 피부 내로 용융되었으며, 니들 적용부위에서 서서히 약물의 방출 및 확산을 확인할 수 있었다. 또한 C57BL/6 동물 모델을 통해 미녹시딜이 함유된 250, 750  $\mu\text{m}$  길이의 고분자 마이크로 니들이 무처리군 혹은 미녹시딜 처리군에 비해 발모에 긍정적인 영향을 나타냄을 확인할 수 있었다.

**Abstract:** Two types of polymeric micro-needles with 250 and 750  $\mu\text{m}$  lengths were prepared by a micromolding process. The geometry of dissolving micro-needles with minoxidil was investigated and the mechanical property of polymer micro-needles was also evaluated. Water dissolving micro-needles containing minoxidil were successfully inserted into skin and delivered minoxidil to the skin layer after 30 min of insertion. The observed hair growth was less when the minoxidil treatment was not applied or used without the micro-needles than that the minoxidil was applied by micro-needles. Histologically, these hair follicles became bigger, and the hair papillae were totally encircled by the hair bulbs. In this feasibility test, we show the successful delivery of minoxidil, and effective treatment of hair loss can be possible by using dissolving micro-needles with minoxidil.

**Keywords:** water dissolving polymer, micro-needle, microstructure, micromolding, hair growth.

## 서 론

현대 사회에 진입하면서 질병의 진단 및 치료뿐 아니라 탈모, 여드름, 성형 등과 같은 삶의 질적인 향상을 위한 치료도 중요시 되고 있다. 그 중 탈모의 경우 성인 남성의 약 14%를 차지할 정도로 흔하게 나타나는 질병이며, 최근에는 여성 탈모도 꾸준히 증가하고 있는 추세이다.

탈모의 경우 특정한 영역에만 부분적으로 털이 자라지 않는 원형탈모(alopecia areate), 두피 전체에 털이 자라지 않는

전두탈모(alopecia totalis) 혹은 몸 전체의 털이 자라지 않는 전신탈모(alopecia universalis) 등으로 나타내게 된다.<sup>1</sup> 탈모(alopecia)는 자가 면역 반응, 호르몬에 의한 모낭의 위축 등 다양한 원인으로 나타나게 된다.<sup>2,3</sup>

탈모 치료를 위해 지난 수십 년간 열, 레이저<sup>4,5</sup> 등의 물리적인 치료방법과 미녹시딜,<sup>6,7</sup> Anthralin,<sup>8</sup> cyclosporine A,<sup>9</sup> L-ascorbic acid,<sup>10</sup> caffeine<sup>11,12</sup> 등의 약물이 개발되어 이용되고 있다. 그 중 미녹시딜은 먹는 발모제인 finasteride와 함께 미국 FDA 승인을 받은 효능이 검증된 바르는 발모제이다.<sup>12,13</sup> 미녹시딜은 투여 용량 등에 따라서 홍반, 피부염, 빈맥을 포함한 다양한 형태의 부작용이 발생할 가능성이 있다.<sup>14</sup> 또한 매일 피부에 도포해야 하는 번거로움과 경피 전달의 경우 각

†To whom correspondence should be addressed.  
E-mail: pa90201@gachon.ac.kr

질의 저항 때문에 효능을 위해서 오랜 시간 동안 피부에 도포해야 하는 문제점이 있다. 최근에는 마이크로 니들을 이용해 피부 내 구멍을 형성하고 발모 촉진 호르몬을 피부 내로 전달하는 방법이 임상실험에서 발모 효능을 보였다.<sup>15</sup>

마이크로 니들(micro-needle)은 각질층에 물리적으로 작은 구멍을 뚫어 그 통로를 이용하여 약물을 전달하는 시스템으로 기존의 경피 전달 시스템에 비해 약 100배 이상의 속도로 약물을 전달할 수 있다.<sup>16</sup> 최근 사용되거나 개발 중인 마이크로 니들 기반 전달방법은 피부 내 구멍을 형성한 후 약물을 도포하는 롤러와 같은 솔리드 형태와 약물이 니들 내에 내포된 용융형 혹은 니들 표면에 도포된 코팅형태이다.<sup>17</sup> 기존에 사용되고 있는 솔리드 형태의 경우 니들에 의해 형성된 구멍이 빠르게 닫혀 약물 전달속도가 일정하지 않으며 찌르고 약물을 도포하는 번거로움이 있다.<sup>16</sup> 용융형과 코팅 형태의 경우 니들을 찌르고 도포해야 하는 방식이 아닌 니들이 제형화되었으며 니들 투여 자체로 약물을 전달하기 때문에 기존 솔리드 형태의 문제점을 극복할 수 있다.<sup>17</sup> 특히 용융형 마이크로 니들의 경우 maltose,<sup>18,19</sup> dextrin,<sup>20</sup> carboxyl methylcellulose (CMC),<sup>16,21</sup> hyaluronic acid(HA)<sup>22</sup> 등 다양한 수용성 고분자를 사용하여 제조했으며 다양한 약물을 니들 내에 내포시켜 기존의 경피 전달 기능 이외에 약물전달 기능을 부여하였다.

본 연구에서는 용융형 고분자 마이크로 니들을 이용하여 사용상의 번거로움을 최소화하고 정량의 미녹시딜을 모근 근처에 전달하여 발모에 대한 효능을 관찰하고자 하였다. 미녹시딜의 효능 이외에 발모 효능을 결정하는 약물전달 인자는 성공적인 정량 투여와 니들 길이에 의해 결정되는 투여 깊이일 것이라 가정하였다. 피부 투과 후 체액에 의해 녹는 미녹시딜이 함유된 용융형태의 고분자 마이크로 니들을 제작하여 이에 관한 기계적 특성 및 용융 형태를 관찰하였다. 또한 경피형 약물전달은 투여 목적에 따라 피부 내 전달 부위가 다르기 때문에 길이에 따른 용융형 고분자 마이크로 니들의 전달 특성을 확인하여 니들의 길이가 피부 내 약물 전달에 미치는 영향을 확인하고, 이를 발모 동물 모델에 적용하여 그 효능을 비교하였다.

## 실 험

**용융형 고분자 마이크로 니들 제조.** 용융형 고분자 마이크로 니들은 B2Y corporation에서 제작하였으며, carboxyl methylcellulose(CMC, Sigma), trehalose(Sigma)을 섞은 수용액상의 고분자 젤로부터 마이크로 몰딩을 이용한 solvent casting 방법으로 제작되었다.<sup>23</sup> 본 실험에 이용된 고분자 마이크로 니들은 250, 750  $\mu\text{m}$  두 가지 길이로 제작되었으며 각각의 몰드 내에 265, 60개의 니들을 함유하고 있다. 5% 미녹시딜 용액(현대약품)을 고분자 마이크로 니들 지지체 물질의 수용액 상태인 고분자 젤(CMC + trehalose, 6.85% (w/w))과

섞어 최종 니들 내 약물의 함량이 전체 니들 중량의 250  $\mu\text{m}$  내에는 12.26%, 750  $\mu\text{m}$  내에는 2%이 되도록 하였다. 길이에 따라 각 디스크 중량 대비 미녹시딜의 함량이 다른 이유는 디스크의 니들 개수 및 부피 차이를 고려하여 최종 전달되는 약물의 총량을 니들의 길이에 상관없이 동일하게 하기 위함이다. Calcein이 함유된 고분자 마이크로 니들의 경우 50 mM의 calcein 용액을 이용하여 제작되었으며, 니들 물질 및 제작 방법은 미녹시딜이 함유된 고분자 마이크로 니들과 동일하다.

**피부 투과도 확인.** 고분자 마이크로 니들의 피부 투과 실험(*in vitro*)은 human cadaver skin(한스바이오테드)을 이용하여 실시하였다. Full thickness의 human cadaver skin은 -70 °C에서 보관을 하였고 사용 전에 상온에서 2시간 이상 녹이고 건조시켜 피부의 수분함량을 *in vivo* 상태와 유사하게 준비하였다. 또한 니들로 찌르기 전에 피부는 각 모서리를 잡아당겨 피부의 팽팽함을 유지하여 실제 사람 피부와 비슷한 기계적 성질을 갖도록 준비하였다. 니들을 찌른 자리에 trypan blue(Sigma)을 표면에 도포하여 표면에 뚫린 구멍을 통해 표피층에 염색된 구멍의 개수를 측정하여 성공적인 피부투과 확인을 위한 기계적 강도를 관찰하였다.

**길이에 따른 약물의 전달 및 확산.** 니들의 피부 투과 후 내포된 약물의 피부 내 확산을 관찰하기 위하여 고분자 마이크로 니들 제조 시 형광물질인 calcein을 모델 약물로 선정하고 고분자 마이크로 니들내에 함유하여 동일한 니들 제조 공정으로 제작하였다. 용융된 위치에서 calcein이 확산되는 면적을 시간에 따라 비교 관찰하여야 하므로 본 실험에 이용된 니들의 경우 전체 어레이에 9개의 tip만 있도록 제작되었다. 본 실험에 사용된 피부 샘플의 경우 상기의 피부 투과 실험과 동일한 조건에서 진행하였으며, 니들 내의 약물이 충분히 피부 내로 전달하기 위하여 고분자 마이크로 니들을 적용하는 1시간 동안에는 dermaplast(Hartmann, Germany) 밴드를 이용하여 니들과 피부를 접촉시켜 니들 팁 전체가 피부 내로 용융되어 약물이 전달되도록 하였다. 니들을 제거하고 피부 표면에 남아있는 calcein은 PBS를 이용하여 깨끗이 닦아 제거하였다. 피부 내에 전달된 calcein은 confocal microscope(Nikon, Japan)과 fluorescence microscope(Nikon, Japan)을 이용하여 관찰하였다.

**길이에 따른 니들의 용융.** 본 실험에 이용되는 피부 샘플의 경우 위에서 언급된 피부와 동일하게 준비하였으며, 가압(하나기술) 장비를 이용하여 5 kg의 힘으로 2분 동안 니들을 피부에 눌러 니들이 충분히 투과하도록 한 후 힘을 제거하였다. 투여 부위에 dermaplast 밴드를 이용하여 피부와 니들을 고정시켜 니들이 피부로부터의 들뜸을 방지하여 니들 용융을 진행하였다. 피부에 적용한 니들은 적용 시간에 따라 각각을 제거한 후 니들에 남아있는 수분을 제거하기 위해 상온 상태의 건조기에서 24시간 이상 보관하였다. 건조된 샘플은

scanning electron microscope(SEM, Jeol, Japan) 을 이용하여 적용 시간에 따른(0 sec, 15, 30 min) 니들의 용융 상태를 비교하였다.

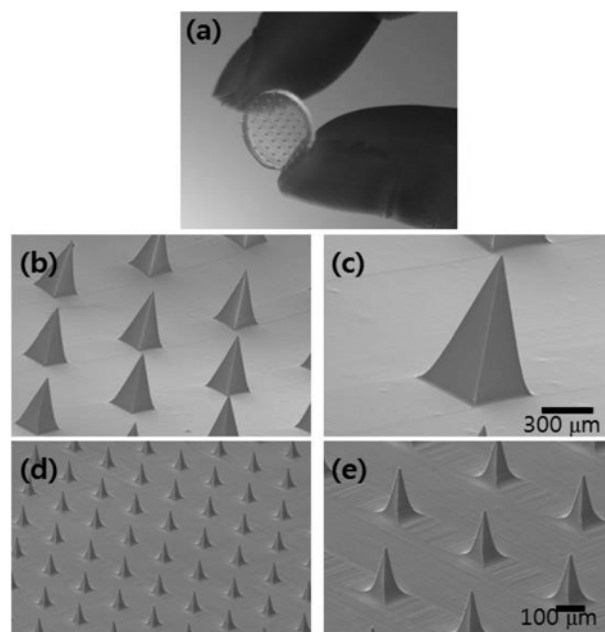
*In vivo* 실험에 이용된 hairless mouse(오리엔트바이오)의 경우 약 8주령 이상의 동물을 털에 고정시킨 후 집게를 이용하여 니들을 피부에 고정시켜 용융을 진행하였으며, 니들 적용 시 동물의 고통을 최소화하고 효과적인 니들 적용을 위하여 니들 적용 시간 동안에는 isoflurane을 통한 흡입 마취를 실시하였다. 적용된 니들의 측정은 *in vitro* 실험과 동일하게 진행되었다.

**길이에 따른 발모 효능 관찰. 약물의 투여 방법에 따른 발모 형태 비교:** 발모 효능 실험의 동물모델은 5주령의 C57BL/6(female, 오리엔트바이오)을 이용하였으며, 피부 표면에(각질층) 최소한의 영향을 주고자 제모기를 이용한 1차제모 후 제모 크림을 통한 2차제모를 실시하였다. 실험에 이용되는 모든 동물은 제모 후 피부 재생기간을 주기 위하여 제모 후 2일 후에 실험을 시작하였다. 니들의 효과적인 적용을 위하여 집게를 이용하여 니들을 피부에 적용시키고 압력을 가하였다. 니들 적용 시 동물의 고통을 최소화하고 투여 시간 동안 니들의 움직임을 최소화하기 위해 약물이 적용되는 1시간 동안은 isoflurane을 통한 흡입 마취를 실시하였다. 기초 실험결과를 바탕으로 micro-needle의 경우 3일 간격으로, 그 외 positive control(PC)인 미녹시딜 용액과 negative control(NC)인 PBS를 매일 피부에 발랐다. 약물은 총 18일간 투여하였으며, 약물투여 부위를 3일간격으로 사진을 찍어 투여방법에 따른 발모 형태를 비교하였다.

**모발의 밀도 및 굵기 비교:** 실제 발모의 경우 외관상 보이는 발모 형태뿐 아니라 피부 내부에서 새롭게 발생하는 모발의 분포 및 밀도 등도 중요한 요소로 작용될 수 있으므로 H&E staining 과정을 통해 피부 내부의 모발 분포 형태를 관찰하고자 하였다. 본 실험은 동물 실험이 종료된 시점에서 2일 경과 후 각 군별로 동물의 털을 모두 제모한 후 CO<sub>2</sub>을 이용하여 동물을 희생하고 피부를 벗겨낸다. 벗겨낸 피부는 cryotome(Thermo Sci., USA)을 이용하여 50  $\mu$ m 두께로 section한 후 H&E staining하여 microscope(Nikon, Japan)를 이용하여 피부 단면을 관찰하여 모발의 밀도와 굵기를 관찰하였다.

## 결과 및 토론

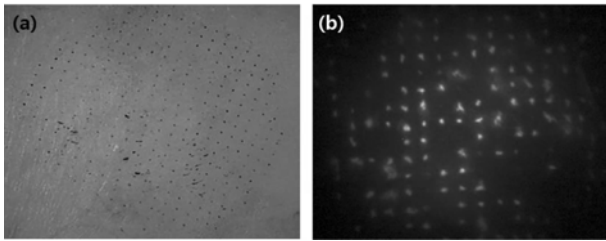
**길이에 따른 고분자 마이크로 니들의 기계적 특성 확인. 고분자 마이크로 니들의 외형적 특성:** 두 가지 형태의 고분자 마이크로 니들은 피라미드 형태로 각각 250, 750  $\mu$ m 높이와 111, 350  $\mu$ m의 밑변을 가지고 있다. 250  $\mu$ m 높이의 니들의 경우 한 array 내에 265개의 tip이 함유되어 있으며, 750  $\mu$ m의 경우 60개의 tip이 함유되어 있다(Figure 1). 니들 물질은



**Figure 1.** Dissolvable polymer micro-needles encapsulating minoxidil. (a) photo image with minoxidil, and SEM images of 750  $\mu$ m micro-needle at the magnification of (b)  $\times 40$ ; (c)  $\times 100$  and 250  $\mu$ m micro-needle at the magnification of (d)  $\times 40$ ; (e)  $\times 100$ .

물에 녹는 물질인 CMC, trehalose로 구성되어 있으며 73% (w/w) 이상이 CMC이다. 이는 마이크로 구조체인 니들의 기계적 강도를 고려하여 상대적으로 기계적 강도가 우수한 고분자인 CMC를 주요 니들 구성물질로 선택했기 때문이다. 당인 trehalose는 안정화와 용융속도를 조절하기 위하여 첨가하였다.<sup>24</sup> 제작 공정인 solvent casting 공정 중 물의 증발에 의한 건조에 의해 부피 감소가 발생할 수 있기 때문에 PLGA를 이용한 master 마이크로 니들과 크기를 비교하였다(데이터를 보이지는 않음). 그 결과 본 공정에 의해 제작된 니들은 master 마이크로 니들과 거의 유사한 크기와 형태를 나타내었고 이는 니들 건조 시 원심력을 이용해 누르며 건조시키는 공정이 니들의 변형을 최소화하였기 때문이다.

**피부 투과도 확인:** 제작된 고분자 마이크로 니들이 손상 없이 피부를 성공적으로 투과하는지 알기 위해 투과 실험을 진행하였다. 미녹시딜이 함유된 250  $\mu$ m 니들(12% (w/w) 미녹시딜)을 이용하여 피부 투과 실험을 진행한 결과 전체 중 약 80%의 니들이 성공적으로 피부를 투과한 것을 확인할 수 있다(Figure 2(a)). 기존의 충분한 기계적 강도를 가진 물질인 poly-lactic-co glycolic acid(PLGA), CMC를 이용한 700  $\mu$ m 이상의 고분자 마이크로 니들의 투과율은 약 90% 이상이며<sup>25</sup> 본 실험에 이용된 고분자 마이크로 니들이 약 80%에 가까운 투과율을 보이므로 제작된 니들 제형이 피부 투과에 충분한 기계적 강도를 갖고 있음을 확인할 수 있다. 또한 fluorescence 물질인 calcein을 이용하여 관찰한 피부 투과도를 통해서도

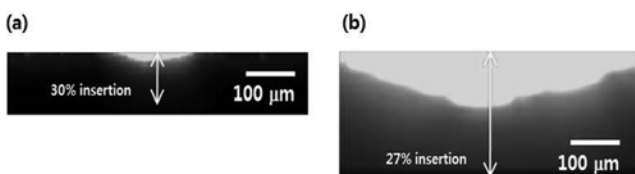


**Figure 2.** Optical images of skin after penetration and removal of drug encapsulated micro-needle with 250  $\mu\text{m}$  length into human cadaver skin ((a) trypan blue staining and optical investigation microscope; (b) calcein spots by fluorescence microscope).

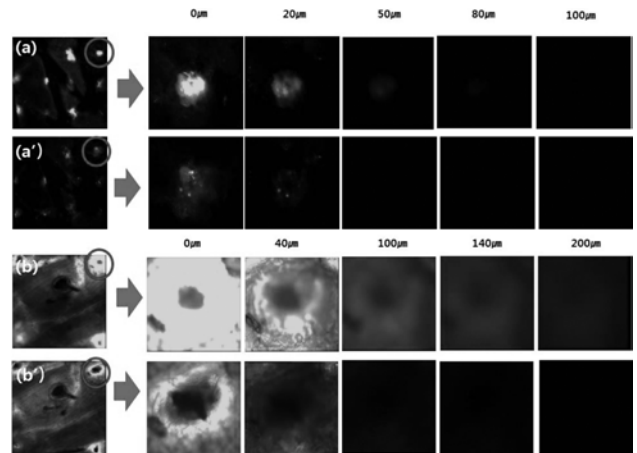
약 70% 이상의 니들 투여 흔적을 통해 성공적인 피부 투과를 나타냄을 확인할 수 있다(Figure 2(b)). 나머지 20-30%의 비투과 니들은 피부에 충분히 들어가지 못했거나 투과 시 변형에 기인한 거라 생각되며 특히 니들 전체에 고르게 힘이 가해지지 못한 경우 투과율이 낮게 나옴을 확인할 수 있었다. Figure 2를 통해 고분자 마이크로 니들 내에 미녹시딜이 12%까지 함유되어도 니들의 기계적 강도 변화는 거의 나타나지 않았으며, 이를 통해 두 종류의 길이를 가진 미녹시딜이 함유된 고분자 마이크로 니들의 경우 동물실험을 만족시킬 충분한 기계적 강도를 가지고 있음을 확인할 수 있다.

**니들 길이에 따른 고분자 마이크로 니들 내포된 약물의 전달 및 확산.** 마이크로 니들의 경우 피부의 탄성 변형에 의하여 니들 전체 길이의 약 30~50%만이 투과된다.<sup>16</sup> 이로 인해 니들 전체 중 일부만이 피부 내로 투과되며, 이러한 투과 정도는 길이에 따라서도 다르게 나타난다. Calcein이 함유된 니들을 피부에 찌르고 제거한 후 confocal microscope를 통해 피부 내 형광 분포의 z 방향의 길이를 측정하여 피부 내 니들의 투과 깊이를 확인하였다. 그 결과 250, 750  $\mu\text{m}$  각각의 경우 약 80, 200  $\mu\text{m}$ 의 위치까지 약물이 전달되었음을 확인할 수 있었다(Figure 3). 이는 니들 길이의 약 30%에 해당한다. 실제 피부 내 epidermis 층의 두께가 약 100  $\mu\text{m}$ 임을 감안한다면 니들 길이가 250  $\mu\text{m}$ 의 경우 epidermis 층까지, 750  $\mu\text{m}$ 의 경우 dermis 층까지 투과하였다. 따라서 250  $\mu\text{m}$ 의 경우 epidermis 층에 전달을 목적으로 하는 국부적 전달이, 750  $\mu\text{m}$ 의 경우 dermis 층을 목표로 하는 전신 약물전달이 가능할 것이라 생각된다.

Figure 4는 니들 내 함유된 calcein이 니들의 피부 내 용융



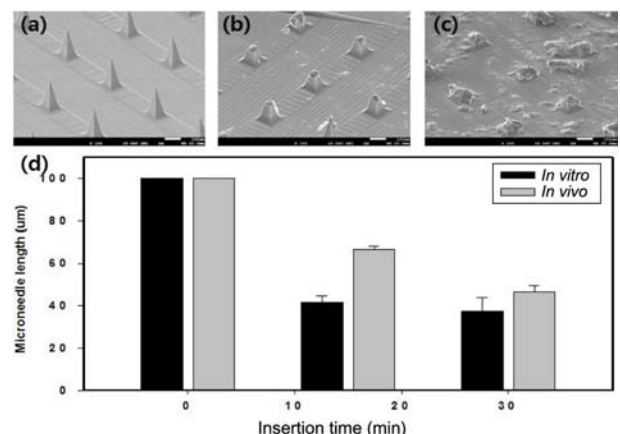
**Figure 3.** Confocal images of insertion depth by 250 and 750  $\mu\text{m}$  of micro-needle into human cadaver skin (a) 250  $\mu\text{m}$ ; (b) 750  $\mu\text{m}$ .



**Figure 4.** Confocal microscopic images of calcein distribution in human cadaver skin at (a) 0 hr, (a') 4 hr after insertion and removal with 250  $\mu\text{m}$  micro-needle, and at (b) 0 hr, (b') 4 hr after insertion and removal with 750  $\mu\text{m}$  micro-needle.

후 서서히 방출되어 확산되는 과정을 보여주고 있다. Figure 4를 통해 전달된 약물은 두 조건 모두에서 관찰하는 4시간 동안 서서히 방출됨을 확인할 수 있다. 니들 용융에 의해 calcein을 함유한 고분자 젤이 피하에 형성되고 시간에 따라 체액을 흡수한 고분자 젤은 용융용액으로 변형되며 이러한 과정 중 약물이 방출됨을 알 수 있다. Calcein의 형광 강도가 시간에 따라 감소하는 이유는 피부 내로 전달된 약물의 확산에 의해 단위 부피당 약물의 농도가 감소하기 때문이다.

**고분자 마이크로 니들의 용융.** Figure 5의 결과는 니들의 용융은 수십 분에 걸쳐 서서히 일어남을 보여준다. 이는 니들의 지지체를 구성하는 수용성 고분자의 물에 대한 용해도에 의해 영향을 받기 때문이라 판단된다. 하지만, 기존의 수용성 고분자 마이크로 니들의 용융속도가 고분자 종류에 따



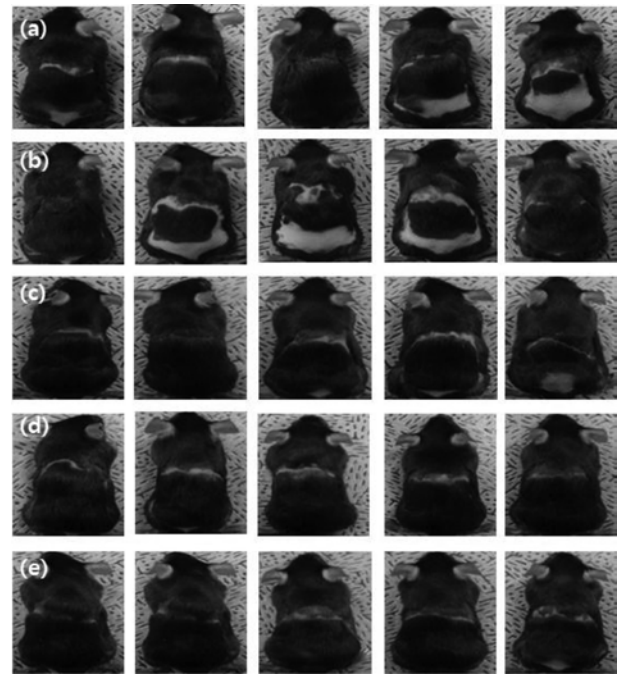
**Figure 5.** SEM investigation of the change in length of micro-needle by dissolution after insertion into skin for predetermined times of (a) 0 min; (b) 15 min; (c) 30 min; (d) comparison of *in vitro* and *in vivo* dissolution rates regarding insertion time.

라 큰 차이 없이 30분 정도의 투여시간을 필요로 하는 것을 고려했을 때<sup>17</sup> 마이크로 크기의 고분자 구조체가 용융되는 속도는 피하 내 낮은 함량의 체액에 의해 좀더 영향을 받는다고 판단된다.

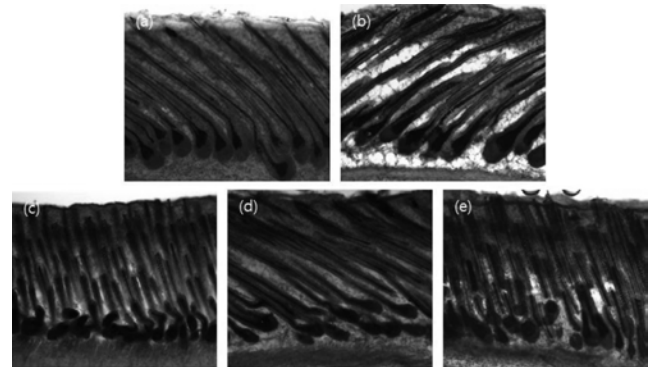
니들 내의 약물을 정확히 전달하고 니들의 투여시간을 결정하기 위해서 *in vivo*와 *in vitro* 상에서의 니들의 용융 속도를 측정하였다. 또한 향후 *in vivo* 실험을 줄이고 *in vitro*로 니들의 용융 속도를 관찰하기 위하여 *in vitro*와 *in vivo*를 비교하였다. *in vitro*의 경우 초기 15분 이내에 니들 길이의 50% 이상이 녹은 것을 확인할 수 있다. 초기 15분에 *in vitro*와 *in vivo*의 용융에 큰 차이를 나타내는 것은 피부 표면 상태, 피부 내 함유되어 있는 수분 함량 차이, 쥐의 움직임 때문이라 판단된다. Figure 5에서 보듯이 *in vitro*에서 용융 속도가 *in vivo* 보다 빠른 이유는 *in vitro*의 경우 일정하고 균일한 힘이 흔들림 없이 가해지지만, *in vivo*의 경우 쥐의 움직임과 피부의 굴곡 그리고 상대적으로 낮은 수분함량에 의한 것이라 생각된다. Figure 5(a), (b), (c)에서 보듯이 니들의 용융은 수분이 높은 피부에 위치하고 상대적으로 부피가 작은 팁 끝에서 시작된다. 각각의 조건 모두에서 30분 이상을 적용하였을 때 50%(v/v) 이상의 니들이 용융됨을 확인할 수 있었으며, 니들 내 약물을 정량적으로 전달하기 위해선 최소 30분 이상이 부착되어야 정확한 양의 약물이 피부 내로 전달될 수 있음을 확인할 수 있었다(Figure 5(d)). 또한 *in vitro*와 *in vivo*에서 용융 속도 차이가 있지만 30분 데이터에서는 거의 유사한 형태를 나타냄으로써 *in vivo*를 대체하여 *in vitro*로 속도를 측정하기에 적당하다고 판단된다.

**적용 방법에 따른 발모 형태 비교.** 실험 시작 후 털이 자란 상태를 육안적으로 관찰한 결과 실험기간 동안 무처리군에선 모발성장이 약하게 관찰되었고(Figure 6(a)), 양성대조군인 미녹시딜 처리군에서도 약한 모발성장이 관찰되었다(Figure 6(b)). 하지만, 음성대조군인 250  $\mu$ m CMC 니들만 찌른 경우도 효능이 나타났는데 이는 고분자 마이크로 니들 자체가 발모에 효능을 유발할 수 있다는 가능성을 보여준다(Figure 6(c)). 실험군에서는 250과 750  $\mu$ m의 고분자 마이크로 니들 모두 모발 성장이 관찰되었으며, 그 결과는 C57BL/6 마우스 모델에서 미녹시딜을 용융 고분자 마이크로 니들로 전달하는 방식이 모발 성장 촉진 효과가 있다는 결과를 나타낸다(Figure 6(d), 6(e)). 하지만, 미녹시딜 전달 자체가 발모 효능에 대한 정량적 기여 정도를 보여주는 것은 아니다.

**모발의 밀도 및 굵기 비교.** 미녹시딜 마이크로 니들의 모발 성장에 대한 조직학적 변화를 관찰하기 위해 실험 20일에 동물을 희생한 후 피부 조직을 H&E 염색하여 모근의 수와 길이를 광학 현미경으로 관찰하였다(Figure 7). 그 결과 실험 종료일인 20일 제 마우스의 무처리군과 음성 대조군은 모발의 수 및 크기, 모근의 길이가 750  $\mu$ m 니들로 처리한 샘플군에 비해 작은 형태를 나타냈으나, 양성대조군은 모발의 수,



**Figure 6.** Photo images of C57BL/6 mice as a model of animal experiment, treated in the back skin according to the method of delivery. After 18 days; (a) negative control (NC); (b) minoxidil solution (PC); (c) 250  $\mu$ m CMC needle; (d) 250  $\mu$ m minoxidil needle; (e) 750  $\mu$ m minoxidil needle.



**Figure 7.** Images of H&E staining of mouse back skin (a) negative control (NC); (b) minoxidil solution (PC); (c) 250  $\mu$ m CMC needle; (d) 250  $\mu$ m minoxidil needle; (e) 750  $\mu$ m minoxidil needle.

크기 및 모근의 길이가 무처리군과 음성대조군과 거의 유사한 형태임을 알 수 있었다. 250  $\mu$ m 니들군 역시 해부학적으로 큰 차이를 보이지 못하고 750  $\mu$ m 니들 실험군만이 모발의 수, 크기 및 모근의 길이가 다른 군에 비해 크게 관찰되었다. 이러한 결과는 니들 길이에 의해 투여 깊이 차이가 발모의 형태에 영향을 미칠 수 있음을 보여준다. 하지만, 발모 실험의 효능을 확정 짓기에는 추가 반복 실험이 필요하며, 니들이 탈모의 여러 형태 중 어느 형태 탈모 치료에 효과적인

지에 대한 추가 연구가 필요하다.

## 결 론

본 실험을 통해 미녹시딜을 함유한 용융 고분자 마이크로 니들이 충분한 피부 투과 능력을 가지며 약물 전달 역할을 할 수 있음을 보였다. 또한 고분자 마이크로 니들의 길이를 조절함으로써 약물의 전달 부위 조절이 가능함을 확인할 수 있었다. 제조된 고분자 마이크로 니들의 경우 피부에 찌른 후 30분 이상의 용융 시간을 필요로 하며 니들 적용부위에서 약물의 방출을 관찰할 수 있었다. 또한 C57BL/6 동물 모델을 통해 미녹시딜이 함유된 250, 750  $\mu\text{m}$  니들 실험군이 무처리군 혹은 미녹시딜 처리군에 비해 발모 효능에 대한 가능성을 보임을 관찰할 수 있었고 특히 750  $\mu\text{m}$  니들 실험군은 모근의 상태에서 다른 군들에 비해 차이를 보였다. 하지만, 새로운 시스템의 발모에 대한 확실한 효능 입증을 위해서는 반복 실험이 필요하다.

**감사의 글:** 본 연구는 경기도의 경기도지역협력연구센터 (GRRC)사업의 일환으로 수행하였음[GRRC 가천 2012-B04, 무선 발열기술을 이용한 바이오칩 공정개발]. B2Y에 기술적 조언을 주신 권성운 박사님께 감사를 드립니다.

## 참 고 문 헌

1. K. McElwee, D. Tobin, J. C. Bystry, L. King, and J. Sundberg, *Exp. Dermatol.*, **8**, 371-379 (2007).
2. D. Wasserman, D. A. Guzman-Sanchez, K. Scott, and A. McMichael, *Int. J. Dermatol.*, **46**, 121 (2007).
3. A. Gilhar and R. S. Kalish, *Autoimmun. Rev.*, **5**, 64 (2006).
4. N. Al-Mutairi, *Dermatol. Surg.*, **33**, 1483 (2007).
5. M. Waiz, A. Z. Saleh, R. Hayani, and S. O. Jubory, *J. Cosmet. Laser Ther.*, **8**, 27 (2006).
6. E. A. Olsen, F. E. Dunlap, T. Funicella, J. A. Koperski, J. M. Swinehart, E. H. Tschien, and R. J. Trancik, *J. Am. Acad. Dermatol.*, **47**, 377 (2002).
7. A. W. Lucky, D. J. Piacquadio, C. M. Ditre, F. Dunlap, I. Kantor, A. G. Pandya, R. C. Savin, and M. D. Tharp, *J. Am. Acad. Dermatol.*, **50**, 541 (2004).
8. D. A. Nelson and R. L. Spielvogel, *Int. J. Dermatol.*, **24**, 606 (2007).
9. J. L. Italia, V. Bhardwaj, and M. R. Kumar, *Drug Discov. Today*, **11**, 846 (2006).
10. Y. K. Sung, S. Y. Hwang, S. Y. Cha, S. R. Kim, S. Y. Park, M. K. Kim, and J. C. Kim, *J. Dermatol. Sci.*, **41**, 150 (2006).
11. T. Fischer, U. Hipler, and P. Elsner, *Int. J. Dermatol.*, **46**, 27 (2007).
12. N. Otberg, A. Teichmann, U. Rasuljev, R. Sinkgraven, W. Sterry, and J. Lademann, *Skin Pharmacol. Phys.*, **20**, 195 (2007).
13. E. A. Olsen, A. G. Messenger, J. Shapiro, W. F. Bergfeld, M. K. Hordinsky, J. L. Roberts, D. Stough, K. Washenik, and D. A. Whiting, *J. Am. Acad. Dermatol.*, **52**, 301 (2005).
14. S. Mura, F. Pirot, M. Manconi, F. Falson, and A. M. Fadda, *J. Drug Target.*, **15**, 101 (2007).
15. Y. B. Lee, Y. S. Eun, J. H. Lee, M. S. Cheon, Y. G. Park, B. K. Cho, and H. J. Park, *The Journal of Dermatology*, **40**, 81 (2013).
16. J. H. Park, S. O. Choi, S. Seo, Y. B. Choy, and M. R. Prausnitz, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **76**, 282 (2010).
17. J. W. Lee, M. R. Han, and J. H. Park, *Journal of Drug Targeting*, DOI: 10.3109/1061186X.2012. 741136 (2013).
18. C. S. Kolli and A. K. Banga, *Pharm. Res.*, **25**, 104 (2008).
19. G. Li, A. Badkar, S. Nema, C. S. Kolli, and A. K. Banga, *Int. J. Pharmaceut.*, **368**, 109 (2009).
20. Y. Ito, A. Murakami, T. Maeda, N. Sugioka, and K. Takada, *Int. J. Pharmaceut.*, **349**, 124 (2008).
21. J. W. Lee, S. O. Choi, E. I. Felner, and M. R. Prausnitz, *Small*, **7**, 531 (2011).
22. K. Matsuo, S. Hirobe, Y. Yokota, Y. Ayabe, M. Seto, Y. S. Quan, F. Kamiyama, T. Tougan, T. Horii, and Y. Mukai, *J. Control. Release*, **160**, 495 (2012).
23. S. Kommareddy, B. C. Baudner, S. Oh, S. Kwon, M. Singh, and D. T. O'hagan, *J. Pharm. Sci.*, **101**, 1021 (2012).
24. J. W. Lee, J. H. Park, and M. R. Prausnitz, *Biomaterials*, **29**, 2113 (2008).
25. M. Y. Kim, B. Jung, and J. H. Park, *Biomaterials*, **33**, 668 (2011).