

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국

(43) 국제공개일
2013년 10월 17일 (17.10.2013)



(10) 국제공개번호
WO 2013/154336 A1

- (51) 국제특허분류:
A61M 5/178 (2006.01) A61F 9/007 (2006.01)
A61M 5/158 (2006.01)
- (21) 국제출원번호: PCT/KR2013/002971
- (22) 국제출원일: 2013년 4월 9일 (09.04.2013)
- (25) 출원언어: 한국어
- (26) 공개언어: 한국어
- (30) 우선권정보:
10-2012-0036554 2012년 4월 9일 (09.04.2012) KR
- (71) 출원인: 연세대학교 산학협력단 (INDUSTRY-ACADEMIC COOPERATION FOUNDATION, YONSEI UNIVERSITY) [KR/KR]; 120-752 서울시 서대문구 연세로 50 연세대학교 공학원 1층, Seoul (KR).
- (72) 발명자: 정형일 (JUNG, Hyung Il); 122-761 서울시 은평구 증산로 15길 35, 미성아파트 2동 301호, Seoul (KR). 이창열 (LEE, Chang Yeol); 441-761 경기도 수원시 권선구 권광로 27번길 62, 삼천리 1차아파트 102동 106호, Gyeonggi-do (KR). 이광 (LEE, Kwang); 139-786

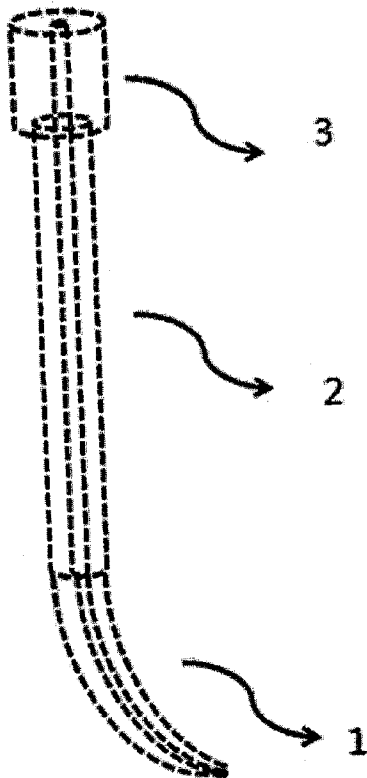
서울시 노원구 동일로 208길 20, 중계무지개아파트 212동 1003호, Seoul (KR). 이성호 (LEE, Sung Ho); 120-771 서울시 서대문구 세검정로 1길 95, 벽산아파트 105동 203호, Seoul (KR). 유용성 (YOU, Yong Sung); 463-773 경기도 성남시 분당구 중앙공원로 54, 우성아파트 226동 401호, Gyeonggi-do (KR).

(74) 대리인: 양부현 (YANG, Boo-Hyun); 151-832 서울시 관악구 인현동 1659-2, 청동빌딩 301호, Seoul (KR).

(81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

[다음 쪽 계속]

- (54) Title: HOLLOW MICRONEEDLE AND SUBRETINAL SYRINGE FOR SUBRETINAL INJECTION OR EXTRACTION
- (54) 발명의 명칭: 망막하 주사 또는 추출용 중공형 마이크로니들 및 망막하 주사기



(57) Abstract: The present invention relates to a method for manufacturing a hollow microneedle for subretinal injection or extraction, wherein the method comprises the steps of: (a) applying a viscous material solution onto the surface of a substrate; (b) placing a frame in contact with the viscous material solution; (c) manufacturing a solid microneedle by lifting the substrate, the frame, or the substrate and the frame so as to space apart the contacted frame and the substrate; (d) imparting a curved shape to the solid microneedle during step (c) or after completing step (c); (e) depositing a metal onto the solid microneedle to which the curved shape has been imparting; (f) plating the solid microneedle, onto which the metal has been deposited, with a metal; (g) bevel-cutting the tip of the solid microneedle that has been plated with the metal; and (h) removing the solid microneedle, to thereby achieve a curved hollow microneedle. The microneedle for subretinal injection or extraction is made of metal, thereby providing the strength and force for penetrating the sclera and retina. Due to the length and the angle of curvature, the microneedle for subretinal injection or extraction of the present invention can reach a suitable subretinal site, such as the midperiphery at which optic nerves are accumulated, and thus the present invention is effective for delivering a drug and can enhance the effectiveness of the drug.

(57) 요약서:

[다음 쪽 계속]

WO 2013/154336 A1



(84) **지정국** (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 역내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 유럽 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

공개:

- 국제조사보고서와 함께 (조약 제 21 조(3))
- 청구범위 보정 기한 만료 전의 공개이며, 보정서를 접수하는 경우 그에 관하여 별도 공개함 (규칙 48.2(h))

본 발명은 (a) 기판 표면에 점성물질의 용액을 도포하는 단계; (b) 상기 점성물질의 용액과 프레임을 접촉시키는 단계; (c) 상기 접촉된 프레임과 기판이 이격되도록 기판, 프레임 또는 기판과 프레임을 리프팅 하여 솔리드 마이크로니들을 제조하는 단계; (d) 상기 단계 (c) 과정 중 또는 상기 단계 (c) 과정이 종료된 후 상기 솔리드 마이크로니들에 만곡형 (curved shape)을 부여하는 단계; (e) 상기 만곡형 (curved shape)이 부여된 솔리드 마이크로니들에 금속 증착하는 단계; (f) 상기 금속 증착된 솔리드 마이크로니들을 금속 도금하는 단계; (g) 상기 금속 도금된 솔리드 마이크로니들의 선단부를 베벨 절삭하는 단계; 및 (h) 상기 솔리드 마이크로니들을 제거하여 만곡형이 부여된 중공형 마이크로니들을 수득하는 단계를 포함하는 망막하 주사 또는 추출용 중공형 마이크로니들의 제조방법을 제공한다. 본 발명의 망막하 주사 또는 추출용 중공형 마이크로니들은 금속으로 이루어져 있어 공막 및 망막을 통과할 수 있는 강도 또는 힘이 있다. 본 발명의 망막하 주사 또는 추출용 중공형 마이크로니들은 길이 및 만곡앵글이 망막하의 적합한 위치, 예를 들어 시신경이 밀집한 망막하 중심부까지 도달 할 수 있어 약물을 전달하는 데 효과적이며 약물의 효과를 증진할 수 있다.

【명세서】

【발명의 명칭】

망막하 주사 또는 추출용 증공형 마이크로니들 및 망막하 주사기

5 【기술분야】

본 발명은 대한민국 보건복지부의 지원 하에서 과제번호 A102003에 의해 이루어진 것으로서, 상기 과제의 연구관리전문기관은 보건산업진흥원, 연구사업명은 “본건의료연구개발사업 미래 융합 의료기기 개발/치료기기”, 연구과제명은 “초고형비 마이크로니들 기술을 응용한 안질환 맞춤형
10 약물”, 주관기관은 연세대학교 산학협력단, 연구기간은 2010.05.01 ~ 2015.03.31이다.

본 특허출원은 2012년 04월 09일에 대한민국 특허청에 제출된 대한민국 특허출원 제 10-2012-0036554 호에 대하여 우선권을 주장하며, 상기 특허출원의 개시 사항은 본 명세서에 참조로서 삽입된다.

15 본 발명은 망막하 주사 또는 추출용 증공형 마이크로니들의 제조방법 및 망막하 주사기 또는 추출기에 관한 것이다.

【배경기술】

20 물체의 상이 맺히고 시세포의 대부분이 모여 있는 눈의 망막 중심부에 위치한 황반의 병변은 시력상실을 포함한 시력장애의 중요한 원인을 제공한다. 황반변성은 삼출성과 비삼출성으로 나뉘고 삼출성의 경우 적극적인 치료가 필요하다. 현재 변성이 일어난 부위의 경계를 명확히 알 수 있는 경우는 레이저광 응고술, 광역학요법, 항체주사 및 초자체(유리체) 절제술 등의 시술을 시행하고 있으나 아직까지 완전한 치료법은 존재하지
25 않는다.

최근 23 게이지 또는 25 게이지 니들 끝에 40 게이지 폴리머 튜브를 연결하여 망막하 주사기(MedOne 社의 Retinal cannula)를 이용한 삼출성 황반변성을 치료하는 방법이 소개되었다(참조: 도 1). 그러나, 플라스틱 폴리머의 휘는 특성 때문에 주사부위를 정확히 침투할 수 없어 망막 손상을
30 유발 할 수 있고 니들과의 접촉부분이 쉽게 떨어져 의료 사고를 일으킬 수 있는 문제점이 있다.

한편, 대한민국 특허 제0431454호는 내부에 주사바늘의 직경보다 큰 가이드 홈이 형성된 가이드부; 이 가이드부의 후단부에 결합되고, 내측에 이동로가 형성되는 가이드 몸체; 및 가이드 몸체의 내부에서 주사바늘을 가이드 홈에서 전후진 이동시키는 구동부를 포함하는 망막하 주사기를
5 개시하고 있다.

미국특허 제5,409,457호는 미리 바늘 끝을 직각으로 꺾어 놓고, 공막의 어느 지점을 눌러서 공막을 수직으로 뚫게끔 하는 구조를 개시하고 있다.

10 본 명세서 전체에 걸쳐 다수의 논문 및 특허문헌이 참조되고 그 인용이 표시되어 있다. 인용된 논문 및 특허문헌의 개시 내용은 그 전체로서 본 명세서에 참조로 삽입되어 본 발명이 속하는 기술 분야의 수준 및 본 발명의 내용이 보다 명확하게 설명된다.

15 【발명의 내용】

【해결하려는 과제】

본 발명자들은 종래의 망막하 주사기의 문제점, 특히 망막 손상의 유발, 낮은 강도에 의한 벤딩 되는 특성에 따른 정확하지 않은 침투, 니들과의 접촉 부분이 쉽게 떨어지는 문제점 등을 해결하고자 예의 연구
20 노력하였다. 그 결과, 본 발명자들은 중공형 마이크로니들 기술을 이용하여 망막하 주사기에 최적화 된 중공형 마이크로니들을 제작하고, 이러한 망막하 주사용 중공형 마이크로니들이 상술한 종래의 문제점들을 해결할 수 있음을 확인함으로써, 본 발명을 완성하게 되었다.

따라서, 본 발명의 목적은 망막하 주사 또는 추출용 중공형
25 마이크로니들의 제조방법을 제공하는 데 있다.

본 발명의 다른 목적은 망막하 주사기 또는 추출기를 제공하는 데 있다.

본 발명의 다른 목적 및 이점은 하기의 발명의 상세한 설명,
30 청구범위 및 도면에 의해 보다 명확하게 된다.

【과제의 해결 수단】

본 발명의 일 양태에 따르면, 본 발명은 다음의 단계를 포함하는 망막하 주사 또는 추출용 중공형 마이크로니들의 제조방법을 제공한다:

- (a) 기판 표면에 점성물질의 용액을 도포하는 단계;
- 5 (b) 상기 점성물질의 용액과 프레임을 접촉시키는 단계;
- (c) 상기 접촉된 프레임과 기판이 이격되도록 기판, 프레임 또는 기판과 프레임을 리프팅 하여 솔리드 마이크로니들을 제조하는 단계;
- (d) 상기 단계 (c) 과정 중 또는 상기 단계 (c) 과정이 종료된 후 상기 솔리드 마이크로니들에 만곡형(curved shape)을 부여하는 단계;
- 10 (e) 상기 만곡형(curved shape)이 부여된 솔리드 마이크로니들에 금속 증착하는 단계;
- (f) 상기 금속 증착된 솔리드 마이크로니들을 금속 도금하는 단계;
- (g) 상기 금속 도금된 솔리드 마이크로니들의 선단부를 베벨 절삭하는 단계; 및
- 15 (h) 상기 솔리드 마이크로니들을 제거하여 만곡형이 부여된 중공형 마이크로니들을 수득하는 단계.

본 발명자들은 종래의 망막하 주사기의 문제점, 특히 망막 손상의 유발, 낮은 강도에 의한 벤딩 되는 특성에 따른 정확하지 않은 침투, 20 니들과의 접촉 부분이 쉽게 떨어지는 문제점 등을 해결하고자 예의 연구 노력하였다. 그 결과, 본 발명자들은 중공형 마이크로니들 기술을 이용하여 망막하 주사기에 최적화 된 중공형 마이크로니들을 제작하고, 이러한 망막하 주사용 중공형 마이크로니들이 상술한 종래의 문제점들을 해결할 수 있음을 확인하였다.

25

본 발명의 방법을 각각의 단계에 따라 상세하게 설명하면 다음과 같다:

단계 (a): 기판 표면에 점성물질의 용액을 도포하는 단계

본 발명의 방법에 따르면 우선 중공형 마이크로니들의 몰드인 솔리드 30 마이크로니들을 제조하기 위하여 기판 표면에 점성물질의 용액을 도포한다.

중공형 마이크로니들의 몰드인 솔리드 마이크로니들을 제조하기

위하여 이용되는 물질은 점성물질이다. 본 명세서에서 용어 “점성물질”은 일정 온도 이상에서 점성이 낮은 유체 형태를 갖지만 온도를 낮추어 유리화 온도에 접근시켰을 때 높은 점성을 가지는 물질을 의미한다. 본 발명에서 이용되는 점성물질에는 아크릴계 중합체, 아마이드계 중합체, 아세틸계 중합체, 비닐계 중합체, 에폭시계 중합체, 실리콘계 중합체, 설폰 수지, 폴리카보네이트계 중합체 또는 이들의 공중합체를 포함하나 이에 제한되지 않고 당업계에서 통상적으로 사용되는 모든 점성물질이 사용될 수 있다.

바람직하게는, 본 발명에서 이용되는 점성물질은 유체화된 경우에 점성을 갖는다. 이러한 점성은 점성물질의 종류, 농도 및 온도, 유기용매 등에 따라 다양하게 변화시킬 수 있으며, 본 발명의 목적에 적합하게 조절할 수 있다. 보다 바람직하게는, 본 발명의 점성물질은 유체화된 경우 200000 cSt(centistoke) 이하의 점성을 나타낸다.

점성물질의 유체화는 당업계에 공지된 다양한 방법을 통해 실시할 수 있다. 예를 들어, 점성물질이 액상 폴리머인 경우는 유체화 과정이 필요 없으며, 열가소성 수지인 경우 녹는점 이상의 온도에서 가열한 후 다시 온도를 낮춰서 유리화 온도에 접근시킴으로써 점성을 갖는다. 또한 적합한 유기 용매(예컨대, 탄소수 1-4의 무수 또는 함수 저급 알코올, 아세톤, 에틸 아세테이트, 클로로포름, 1,3-부틸렌글리콜, 헥산, 디에틸에테르 및 부틸아세테이트 등)에 폴리머 물질을 용해시켜 유체화시킬 수 있다.

본 명세서에서 용어 “도포”는 대상 표면을 어떤 특정 물질의 일정한 두께의 층을 만드는 것을 의미한다. 표면을 제공하는 기판은 폴리머, 유기화학 물질, 금속, 세라믹, 반도체 등의 물질로 제조된 것이다.

본 발명의 바람직한 구현예에 따르면, 본 발명의 점성물질 용액의 도포 두께는 10-500 μm 범위에서 조절되며, 보다 바람직하게는 50-200 μm 범위에서 조절되고, 가장 바람직하게는 75-165 μm 범위에서 조절된다.

본 발명의 바람직한 구현예에 따르면, 상기 (a)단계의 점성물질은 유기용매에 의해 제거되는 고분자 화합물이다.

본 명세서에서 용어 “유기용매에 의해 제거되는 고분자 화합물”은 분자량 5,000 이상의 천연 또는 합성 화합물로서 유기용매에 대한 용해성을 갖는 화합물을 말한다.

본 발명에서 이용되는 고분자 화합물은 중공형 마이크로니들 제작을

위한 금속 증착 및 도금 후에 제거가 용이하여야 하는 바, 본 발명자들은 금속 도금된 솔리드 마이크로 구조체 성분인 고분자 화합물을 유기용매로 용해시킴으로서 이를 제거하였다.

본 발명에서 이용되는 고분자 화합물은 보다 바람직하게는 AS(acrylonitrile styrene), 폴리 아마이드, 폴리에틸렌, 폴리에스테르, 폴리아크릴, 폴리아세틸, 스티론, 테프론, 폴리염화비닐, 폴리우레탄, 나일론, 설피온 수지 또는 에폭시 폴리머이다. 가장 바람직하게는 본 발명의 고분자 화합물은 에폭시 폴리머이다.

본 발명에서 이용되는 유기 용매는 바람직하게는 벤젠, 톨루엔, 크실렌(자일렌), 헥산, 에테르, 아세톤, 알코올 및 아민을 포함하나, 이에 제한되지 않고 통상적으로 각각의 고분자 화합물의 용해에 이용되는 모든 극성 또는 비극성 용매가 사용될 수 있다. 예를 들어 고분자 화합물로서 에폭시 폴리머가 사용될 경우, NMP(N-methyl pyrrolidine)를 용매로 사용할 수 있다.

15 단계 (b): 점성물질의 용액과 프레임을 접촉시키는 단계

본 명세서에서 유체화 된 점성물질, 바람직하게는 고분자 화합물의 코팅 후 점성물질의 계면 위에 리프팅 프레임을 접촉시킨다. 본 발명의 바람직한 구현예에 따르면, 이 때 사용되는 리프팅 프레임의 직경은 변화가 가능하며 직경 1-1,000 μm , 가장 바람직하게는 10-500 μm 범위에서 조절된다.

본 발명에서 이용되는 리프팅 프레임의 바람직한 예는 캐놀러 형태의 스테인리스 프레임 및 통로가 있는 관형태의 프레임을 포함한다.

본 발명의 바람직한 구현예에 따르면, 본 발명에서 이용되는 프레임은 주사기바늘이다. 예를 들어, 실린지 및 주사기바늘로 이루어진 주사기에 있어서, 상기 주사기바늘 상에 중공형 마이크로니들을 형성시키면 매우 효율적인 망막하 주사기가 제공될 수 있다.

보다 바람직하게는, 본 발명에서 이용되는 프레임은 실린지 연결부가 장착된 주사기바늘이다.

30 이와 같이, 마이크로니들을 주사용바늘에 부착하여 일체형으로 제작하면, 망막하 주사기가 제공되는 이점이 있다.

상기 프레임으로서의 주사기바늘은 바람직하게는 23 게이지 이상, 보다 바람직하게는 23-34 게이지, 보다 더 바람직하게는 23-30 게이지 또는 23-27 게이지의 주사기바늘이다.

5 단계 (c): 접촉된 프레임과 기판이 이격되도록 기판, 프레임 또는 기판과 프레임을 리프팅 하여 솔리드 마이크로니들을 제조하는 단계

본 명세서에서 사용된 용어, “솔리드 마이크로니들”는 중공의 형성 없이 일체형으로 제작된 마이크로니들 및 중공형 마이크로니들의 주형을 의미한다.

10 본 발명에서는 유체화 된 점성물질(바람직하게는 고분자 물질)의 온도를 낮추어 유리화 온도(Glass temperature)에 접근시키면서 점성을 증가시킨다.

본 발명의 바람직한 구현예에 따르면, 망막하 주사에 적합한 중공형 마이크로니들을 제공하기 위하여, 유체화된(예컨대, 가열된 유체)의
15 점성물질에 중공형 리프팅 프레임을 완전히 접촉한 후 빠른 속도 약 3000-5000 $\mu\text{m/s}$ 로 상향식 리프팅하여 솔리드 구조물을 제작하며, 제작되는 솔리드 구조물은 상온에서 급속히 유리화 시킨다.

단계 (c)에서의 점성은 최종적으로 제조되는 중공형 마이크로니들의 다양한 외형적 요소, 즉 유효길이, 내경, 외경, 날카로움 및 종횡비 등에
20 영향을 미치며, 특히 솔리드 마이크로니들 및 중공형 마이크로니들의 유효길이를 변화시키는 변수로 작용한다. 단계 (c)에서 점성물질의 점성이 클수록 중공형 마이크로니들의 유효길이가 증가하게 된다.

본 발명의 바람직한 구현예에 따르면, 상기 점성물질의 온도는 유리화 온도(glass transition temperature: T_g)보다 높고 130°C보다 낮은
25 범위에서 조절됨으로써 상기 점성물질의 점성이 조절된다.

본 명세서에서 용어 “유리화 온도(glass transition temperature)”는 점성을 띤 유체 형태의 물질의 솔리드화가 이루어지는 온도를 말한다. 따라서 유리화 온도보다 낮은 온도에서는 이미 고형화 된
30 물질에 대한 리프팅 공정이 불가능하며, 온도가 너무 높으면 점성이 낮아져 역시 리프팅 공정이 불가능하므로 솔리드 마이크로니들을 제작할 수 없다.

본 발명의 바람직한 구현예에 따르면, 단계 (c)에서 조절되는

점성물질의 점성은 50-10,000 Poise 이고, 보다 바람직하게는 80-8,000 Poise이며, 보다 더 바람직하게는 100-6,500 Poise 이다.

본 명세서에서 용어 “이격”이란 서로 접촉된 기질들 간의 거리를 증가시켜 사이를 벌려놓는 것을 말한다. 본 발명자들은 점성물질과 접촉한
5 프레임의 리프팅(상향이동)에 의하여 솔리드 마이크로니들을 제작하였으나, 프레임을 고정시키고 기판을 하향이동 시키거나, 프레임과 기판을 동시에 상향 및 하향으로 이동시킴으로서 이격시키는 방법이 모두 가능하다.

본 발명에 따르면, 점성을 지닌 폴리머의 리프팅 속도를 조절함으로써 최종적으로 제조되는 중공형 마이크로니들의 다양한 외형적
10 요소, 즉 유효길이, 내경, 외경, 날카로움 및 중횡비 등을 조절할 수 있으며, 특히 솔리드 마이크로니들의 유효길이, 중공형 마이크로니들의 유효길이를 조절 할 수 있다.

본 명세서의 용어 “리프팅 속도”는 프레임 또는 기판의 상향 또는 하향이동 속도 뿐 아니라 프레임과 기판이 동시에 상향 및 하향으로 이동할
15 경우 이들 간의 멀어지는 상대속도를 포함하는 의미이다.

본 명세서에서 이용되는 리프팅 속도는 0.1-2,000 $\mu\text{m/s}$, 가장 바람직하게는 1-1,000 $\mu\text{m/s}$ 를 가진다. 리프팅 속도와 리프팅 시간의 상관관계(곱)로 최종 솔리드 마이크로니들의 길이를 조절 할 수 있다.

20 단계 (d): 솔리드 마이크로니들에 만곡형(curved shape)을 부여하는 단계

상기 단계 (c) 과정 중 또는 상기 단계 (c) 과정이 종료된 후 상기 솔리드 마이크로니들에 만곡형(curved shape)을 부여하여 만곡부를 포함하는 솔리드 마이크로니들을 얻는다.

예를 들어, 만곡형을 부여하는 방법은 솔리드 마이크로니들을
25 제작하기 위한 리프팅 과정 후 솔리드 마이크로니들이 완전히 응고(solidifying) 되기 전에 솔리드 마이크로니들의 일정 부위에 힘(예컨대, 풍력, 열풍력)을 인가하여 솔리드 마이크로니들을 벤딩시켜 실시할 수 있다.

또한, 솔리드 마이크로니들의 만곡부 형성은 솔리드 마이크로니들을
30 제작하기 위한 리프팅 과정 후 솔리드 마이크로니들이 응고된 후에 솔리드 마이크로니들의 일정 부위에 열풍을 인가하여 솔리드 마이크로니들을

벤딩시켜 실시할 수 있다.

본 발명의 바람직한 구현예에 따르면, 만곡형의 부여는 풍력, 보다 바람직하게는 열풍을 이용하여 실시한다.

만곡형의 부여는 바람직하게는, 중공형 마이크로니들이 10° - 70° 의 만곡앵글(curved angle)을 가지도록 하는 것이다. 본 명세서에서, 용어 “만곡앵글”은 본 발명의 마이크로니들에서 만곡형이 부여된 부분 즉 만곡부에서의 특정 두 위치의 y 좌표 값의 차이를 x 좌표 값의 차이로 나누어서 얻은 값을 $\tan^{-1}(x)$ 에 대입하여 얻은 각도를 의미한다: $\tan^{-1}[(y_1 \text{ 좌표 값} - y_2 \text{ 좌표 값}) / (x_1 \text{ 좌표 값} - x_2 \text{ 좌표 값})]$. 본 발명에 따르면, 5 마이크로니들의 기저부는 만곡이 되지 않고 직선 형태를 갖으며, 상기 마이크로니들의 중간 부분에서 만곡형이 부여된다. 따라서, 본 명세서에서, 용어 “만곡앵글”은 본 발명의 마이크로니들의 예컨대 중간 부위에 형성된 만곡부에서의 특정 두 위치의 좌표 값을 이용하여 계산된다. 10

본 명세서에서, 용어 “만곡부”는 만곡이 최대로 이루어지는 지점 즉 최대만곡점(도 3의 A)을 중심으로 마이크로니들의 양쪽 방향 길이의 1/2이 되는 두 지점(도 3의 B' 및 B'')으로 이루어진 마이크로니들의 부위를 의미한다. 15

마이크로니들의 만곡앵글이 10° 미만인 경우에는 만곡 정도가 작아서 본 발명의 망막하 주사 또는 추출용 중공형 마이크로니들이 도달하고자 하는 망막하 부위(예컨대, 시신경 근처의 망막하 부위)에 도달하는 데 20 비효율적이다. 마이크로니들의 만곡앵글이 70° 를 초과하는 경우에는, 만곡 정도가 커서 망막하 주사 또는 추출용 중공형 마이크로니들이 도달하고자 하는 망막하 부위에 도달하는 데 비효율적일 뿐만 아니라, 공막과 망막을 천공하는 힘이 크게 감소하는 문제점이 있다.

보다 바람직하게는, 본 발명에서 제조되는 마이크로니들의 25 만곡앵글은 40° - 60° 이다.

본 발명의 중공형 마이크로구조체를 포함하는 망막하 주사기의 구현예는 도 2a 및 2b에 나타나 있다. 만곡부의 도입은 도 2a와 같이 중공형 마이크로니들의 중간 부분에서 이루어질 수 있고, 도 2b와 같이 30 중공형 마이크로니들의 말단에서 짧게 이루어질 수도 있다. 또한, 만곡은 도 2a와 같이 곡선의 형태일 수 있고, 도 2b와 같이 직선 형태를 일 수도

있다. 즉, 본 발명에서의 만곡은 중공형 마이크로니들의 방향(direction)이 변화 되도록 마이크로니들에 각도를 부여하는 모든 형태를 포함하는 것으로 해석하는 것이 바람직하다.

5 단계 (e): 만곡형이 부여된 솔리드 마이크로니들에 금속 증착하는 단계

본 발명에 따르면, 만곡형(curved shape)이 부여된 솔리드 마이크로니들을 금속으로 증착(deposition)시킴으로써 이후의 중공형 마이크로니들 제작을 위한 금속도금 반응이 더 잘 일어나도록 한다.

본 명세서에서 용어 “증착(deposition)”이란 물질의 기계적 강도를 높이기 위해 코팅시키고자 하는 물질을 물리적 방법 또는 화학적 방법으로 기화 또는 승화시켜서 원자 또는 분자 단위로 기판 표면에 응고되도록 함으로써 피막을 형성시키는 것을 말한다. 본 발명의 증착은 당업계에서 통상적으로 이용되는 모든 물리적 증착(Physical Vapor Deposition) 및 화학적 증착(Chemical Vapor Deposition)이 사용될 수 있다.

15 본 발명의 바람직한 구현예에 따르면, 본 발명의 증착용 금속은 스테인레스강, 알루미늄(Al), 크롬(Cr), 니켈(Ni), 금(Au), 은(Ag), 구리(Cu), 티타늄(Ti), 코발트(Co) 또는 이들의 합금이다. 보다 바람직하게는, 은거울반응(tollens reaction)을 이용하여 화학적으로 은(Ag)을 증착시킨다.

20 본 발명의 일 실시예에 따르면, 톨렌스 시약($\text{Ag}_2\text{O} + \text{NH}_4\text{OH} + \text{H}_2\text{O}$)을 이용한 환원반응을 통해 침전되는 은(Ag)을 솔리드 마이크로니들에 증착시켰다. 은거울 반응은 스퍼터(Sputter) 등을 이용한 물리적 증착에 비해 가열, 가압 및 별도의 냉각과정이 필요 없어 대상 표면에 대한 금속 증착에 더 유리하다.

25

단계 (f): 상기 금속 증착된 솔리드 마이크로구조체의 표면을 금속 도금하는 단계

상기 금속 증착된 솔리드 마이크로니들에 도금을 함으로써 중공형 마이크로니들의 기반을 제공할 수 있다.

30 본 발명의 특징 중 하나는, 상기 금속 증착 후 마이크로니들의 선단부를 마스킹 하는 과정 없이 금속 도금을 실시하는 것이다. 종래의

중공형 마이크로니들 제조 기술들(예컨대, 대한민국 특허 제781702호 및 특허출원 제2010-0066940호)은, 금속 도금 이전에 마이크로니들의 선단부를 마스킹 하는 과정을 필수적으로 포함한다. 본 발명은 이러한 과정을 실시하지 않으면서 제작시간 단축과 공정의 편의성을 증대한다.

5 종래의 기술들은 “도포 - 리프팅 - 금속증착 - 팁부분 마스킹 - 도금 - 솔리드 구조물 제거 - 베벨 절삭”의 과정을 따르지만, 본 발명은 “도포 - 리프팅 - 금속증착 - 도금 - 베벨 절삭 - 솔리드 구조물 제거”의 과정에 의해 망막하 주사 또는 추출용 중공형 마이크로니들을 제공한다.

본 발명에서 이용되는 도금 두께는 바람직하게는 5-100 μm , 보다
10 바람직하게는 10-50 μm 이다.

본 발명에서 이용되는 도금 재료는 예를 들어 니켈, 스테인리스강, 알루미늄, 크롬, 코발트계 합금, 티타늄 및 그 이들의 합금을 포함하나, 이에 제한되지 않고 생체 적용 가능한 금속으로서 독성이나 발암성이 없으며, 인체 거부반응이 없으며, 인장강도와 탄성률, 내마모성 등 기계적
15 성질이 양호하고, 인체 내 부식 환경에 견딜 수 있는 내부식성을 갖추는 금속으로서 당업계에 알려진 모든 금속이 사용될 수 있다.

본 발명의 바람직한 구현예에 따르면, 본 발명의 도금 금속은 스테인레스강, 알루미늄(Al), 크롬(Cr), 니켈(Ni), 금(Au), 은(Ag), 구리(Cu), 티타늄(Ti), 코발트(Co) 또는 이들의 합금이다. 보다
20 바람직하게는, 본 발명의 도금 금속은 니켈(Ni)이다.

단계 (g): 금속 도금된 솔리드 마이크로구조체의 베벨 절삭 단계

이어, 상기 금속 도금된 솔리드 마이크로니들의 선단 부위를 베벨 절삭한다. 상기 베벨 절삭에 의해 부여되는 베벨앵글(Bevel angle)은
25 바람직하게는 5°-50°이다.

본 발명의 바람직한 구현예에 따르면, 베벨 앵글은 만곡 형상을 갖는 본 발명의 마이크로니들의 안쪽 부분에 형성된다(참조: 도 4).

종래의 중공형 마이크로니들의 베벨앵글은 30-90°이지만, 본 발명의 안질환 맞춤형 마이크로니들의 베벨앵글은 일반 주사기와 유사한 베벨앵글
30 값을 갖는다.

베벨 절삭은 당업계에서 통상적으로 이용되는 모든 정밀절삭 방법이

이용될 수 있으며, 바람직하게는 레이저 절삭(Laser) 또는 마이크로 톱(Dicing saw)을 이용하며, 보다 바람직하게는 레이저 절삭을 이용한다. 베벨앵글의 조절을 통해 망막하 주사 용도에 적합한 날카로움을 제공한다.

망막하 주사 또는 추출용 중공형 마이크로니들에 있어서, 베벨앵글은
5 바람직하게는 5° - 50° , 보다 바람직하게는 5° - 20° , 보다 더 바람직하게는 5° - 15° , 보다 더욱 더 바람직하게는 10° - 15° 이다.

단계 (h): 솔리드 마이크로구조체를 제거하여 만곡형이 부여된 중공형 마이크로구조체를 수득하는 단계

10 솔리드 마이크로니들을 제거함으로써 만곡형이 부여된 중공형 마이크로니들을 제작한다. 솔리드 마이크로니들의 제거는 적절한 유기용매를 사용하여 용해시키거나, 연소시키거나, 혹은 물리적으로 제거할 수 있다. 바람직하게는 상기에서 나열한 적절한 유기용매를 사용하여 제거한다.

15 상기 과정을 통하여 제조된 망막하 주사 또는 추출용 중공형 마이크로니들은 공막 및 망막을 투과하여 망막하의 적합한 부위에 약물을 주입하는 데 구조적 및 물리적 특성을 갖는다.

본 발명의 바람직한 구현예에 따르면, 최종적으로 제조된 중공형
20 마이크로니들의 유효길이는 1-10 mm, 보다 바람직하게는 5-10 mm, 보다 더 바람직하게는 8-10 mm이다.

현재까지 개발된 마이크로니들의 길이는 최대 2 mm에 불과하다. 본 발명은 이러한 한계점을 극복하여 망막하 주사에 적합한 유효길이를 제공한다. 본 발명은 안구 외벽 중 가장 강도가 높은 공막과 망막을 투과할
25 수 있고, 망막하 부위에 약물을 주입하여 치료가 가능한 수준의 길이를 갖는다.

본 명세서에서 용어 “유효길이”는 마이크로니들의 상단부로부터 하단부 기관 표면, 즉 니들 프레임까지의 수직 길이를 의미한다. 본 명세서에서 용어 “중횡비”는 마이크로니들의 최대 직경에 대한
30 상단부로부터 하단부 기관 표면, 즉 니들 프레임까지의 수직 길이와의 비(height to diameter at base)를 의미한다.

본 발명의 바람직한 구현예에 따르면, 최종적으로 제조된 중공형 마이크로니들의 상단부 내경은 20-150 μm 이고, 보다 바람직하게는 40-150 μm 이다.

본 명세서에서 용어 “상단부”는 최소직경을 갖는 마이크로니들의 일
5 말단부를 의미하며, “하단부”는 기판(프레임)에 접한 마이크로니들의 아래 말단부를 의미한다.

본 발명의 다른 양태에 따르면, 본 발명은 유효길이 1-10 mm, 상단부
내경 20-150 μm , 베벨앵글 5°-50° 및 만곡앵글 10°-70°인 중공형
10 마이크로니들을 포함하는 망막하 주사기 또는 추출기를 제공한다.

본 발명의 바람직한 구현예에 따르면, 본 발명의 망막하 주사기는
중공형 마이크로니들의 기저부에 주사기 바늘이 장착되어 있으며 상기
주사기 바늘은 상기 중공형 마이크로니들에 연통(openly connected)되어
있다.

15 보다 바람직하게는, 본 발명의 망막하 주사기는 실린지 연결부,
주사바늘 및 중공형 마이크로니들을 포함한다(참조: 도 2). 실린지연결부는
실린지와 주사바늘을 연결하는 부분이다. 주사바늘은 실린지와 중공형
마이크로니들 사이를 연결하며 유체 소통된다. 중공형 마이크로니들은
주사기바늘의 끝 부분에 연결되어 유체 소통된다.

20 본 발명의 바람직한 구현예에 따르면, 중공형 마이크로니들의
만곡앵글은 40°-60°이다.

본 발명의 바람직한 구현예에 따르면, 본 발명의 중공형
마이크로니들은 스테인레스강, 알루미늄(Al), 크롬(Cr), 니켈(Ni), 금(Au),
은(Ag), 구리(Cu), 티타늄(Ti), 코발트(Co) 또는 이들의 합금의 재질을
25 갖는다.

본 발명의 바람직한 구현예에 따르면, 본 발명의 중공형
마이크로니들의 베벨앵글은 5°-15°, 보다 바람직하게는 10°-15°이다.

본 발명의 바람직한 구현예에 따르면, 본 발명의 중공형
마이크로니들의 유효길이는 5-10 mm이다.

30 본 발명의 바람직한 구현예에 따르면, 본 발명의 중공형
마이크로니들의 상단부 내경은 50-100 μm 이다.

본 발명의 바람직한 구현예에 따르면, 본 발명의 중공형 마이크로니들은 상술한 본 발명의 방법에 의해 제조된 것이다.

본 발명의 바람직한 구현예에 따르면, 본 발명의 중공형 마이크로구조체는 0.1-5.0 N의 강도, 보다 바람직하게는 0.1-2.0 N, 보다
5 더 바람직하게는 0.5-2.0 N, 보다 더욱 더 바람직하게는 1.0-2.0 N의 강도를 갖는다.

안구의 공막을 투과하기 위하여 필요한 최소한의 힘은 1 N 이하로 알려져 있어(J.S. Pulido et al., Scleral penetration force requirements for commonly used intravitreal needles, *EYE*, 21:1210-1211(2007)), 본
10 발명의 중공형 마이크로니들의 강도는 충분히 공막 및 망막을 쉽게 투과하여 망막하 부위에 약물을 전달할 수 있다.

본 발명의 바람직한 구현예에 따르면, 본 발명의 중공형 마이크로니들은 공막 및 망막을 투과하여 망막하 부위의 적합한 부위(예컨대, 시세포 또는 시신경이 모여 있는 망막하 중심부)에 약물을
15 주입하는 용도를 갖는다.

본 발명의 바람직한 구현예에 따르면, 본 발명의 중공형 마이크로니들은 망막을 투과하여 망막하 부위의 물질을 추출(즉, 제거)함으로써, 망막박리를 치료하는 용도를 갖는다. 따라서, 본 발명의 중공형 마이크로니들을 이용하면 망막박리(Retina Detachment)를
20 효과적으로 치료할 수 있다. 망막박리는 인체 안구내 시력을 담당하는 망막이 원공(hole), 열공(tear) 및 해리(dialysis) 등에 의해 맥락막에서 떨어지는 현상을 말하며, 유리체(Vitreous) 물질이 망막과 맥락막 사이의 공간으로 침투하여 추가 박리가 계속되어 조기 치료가 필수적이다. 망막박리가 오래 지속되면 수술로도 치료하기 힘들기 때문에 망막을
25 맥락막에 빠른 시간 내에 다시 붙여 주어 영양공급을 받도록 해야 한다. 망막박리의 치료에 있어서, 망막을 맥락막에 붙여 회복시키는 것이 일반적인 방법이다. 망막을 붙이기 위해 공막두르기(Scleral buckling, et al., Schwartz SG, Flynn HW., Curr Opin Ophthalmol 2006; 17:245-250), 수술이나 유리체 절제술(pars plana vitrectomy:PPV, Schwartz SG, Flynn
30 HW., Clin Ophthalmol., 2008; 2:57-63), 가스 주입술(Itakura H, Kishi S. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2009 ;247(8):1147-50), 실리콘기름

주입술(Moisseiev J et. al., Retina. 1998;18(3):221-7) 또는
 눈속레이저(안내레이저) 등이 사용 되고 있으나 현재까지 망막박리 치료를
 위해 선호되는 방법에는 논란이 많다.

본 발명의 중공형 마이크로니들은 그 구조적 특성 때문에,
 5 망막손상을 최소화 하면서 망막과 맥락막 사이의 물질을 효율적으로
 제거하여, 안전하게 망막박리를 치료할 수 있도록 한다.

【발명의 효과】

본 발명의 특징 및 이점을 요약하면 다음과 같다:

10 (i) 본 발명의 망막하 주사 또는 추출용 중공형 마이크로니들은
 금속으로 이루어져 있어 공막 및 망막을 통과할 수 있는 강도 또는 힘이
 있다.

(ii) 본 발명의 망막하 주사 또는 추출용 중공형 마이크로니들은 그
 직경이 작아 망막의 손상을 최소화 할 수 있다.

15 (iii) 본 발명의 망막하 주사 또는 추출용 중공형 마이크로니들은
 길이 및 만곡앵글이 망막하의 적합한 위치, 예를 들어 시신경이 밀집한
 망막하 중심부까지 도달 할 수 있어 약물을 전달하는 데 효과적이며 약물의
 효과를 증진할 수 있다.

또한, 본 발명의 중공형 마이크로니들은 망막하 물질을 추출하여
 20 망막박리를 치료하는 데 매우 유용하게 이용될 수 있다.

(iv) 본 발명의 망막하 주사기는 일반 주사기와 호환이 가능하여
 쉽게 사용가능하다.

(v) 본 발명에서 프레임으로서 주사기바늘을 이용하는 경우, 중공형
 마이크로니들을 주사기바늘에 부착하여 일체형으로 제작하여 망막하
 25 주사기를 제공할 수 있는 이점이 있다.

【도면의 간단한 설명】

도 1은 종래의 망막하 주사기(MedOne 社의 Retinal cannula)의
 이미지이다.

30 도 2a는 본 발명의 중공형 마이크로구조체를 포함하는 망막하
 주사기에 대한 모식도이다. 1: 중공형 마이크로니들, 2: 주사기바늘, 3.

실린지연결부

도 2b는 본 발명의 중공형 마이크로구조체를 포함하는 망막하 주사기의 다른 구현예이다. 만곡이 중공형 마이크로니들의 말단에서 짧게 이루어지고 있다.

5 도 3은 본 발명의 망막하 주사 또는 추출용 중공형 마이크로니들에서 만곡부를 도식적으로 나타낸 것이다. A는 최대만곡점이다. 최대만곡점을 중심으로 마이크로니들의 양쪽 방향 길이의 1/2이 되는 두 지점은 B' 및 B''으로 표시된다.

10 도 4는 본 발명의 중공형 마이크로니들의 모식도이다. 화살표는 베벨앵글이 부여된 마이크로니들의 선단부를 지시한다.

도 5는 실시예 1에 의해 제작된 망막하 주사 또는 추출용 중공형 마이크로니들에 대한 이미지이다.

도 6은 본 발명의 실시예에 의해 제작된 망막하 주사 또는 추출용 중공형 마이크로니들을 포함하는 망막하 주사기의 이미지이다.

15

【발명을 실시하기 위한 구체적인 내용】

이하, 실시예를 통하여 본 발명을 더욱 상세히 설명하고자 한다. 이들 실시예는 오로지 본 발명을 보다 구체적으로 설명하기 위한 것으로, 본 발명의 요지에 따라 본 발명의 범위가 이들 실시예에 의해 제한되지 않는다는 것은 당업계에서 통상의 지식을 가진 자에 있어서 자명할 것이다.

20

실시예

실시예 1: 망막하 주사 또는 추출용 마이크로니들 디바이스의 제작 I

14,000 cSt 의 점도를 갖는 SU-8 2050 포토레지스트
25 (Microchem 사로부터 구입)를 사용하여 솔리드 마이크로니들을 제작하였다. 1.5 × 1.5 cm 의 커버글라스 위에 1000 RPM 으로 SU-8 2050 을 도포하여 두께가 약 160 μm를 유지시켰다. 상기 커버글라스를 핫플레이트 위에 120℃로 약 30 분 동안 가열하여 SU-8 2050 이 유동성을 유지하도록 하였다. 이어, 끝이 평평하고 실린지연결부가 부착된 23 게이지의 주사바늘을
30 접촉하여 수직으로 들어 올려 직경이 50 μm, 길이가 5-10 mm 인 솔리드

구조체를 제작하였다. 그런 다음, 수 초간 열풍을 가하여 45-60° 각도로 휘어짐을 솔리드 구조체에 부여하였다.

제작된 솔리드 구조체 위에 톨렌스 시약(Tollen's reagent)을 사용하여 은도금을 시행한 후 니켈 전해도금을 실시하였다. 니켈 전해도금은 1 A/dm² 당 0.206 μ m/min 으로 75 분간 처리하여 도금된 금속 두께가 20 μ m가 되도록 하였다. 파이버 레이저를 이용하여 도금된 구조물 끝부분에 15° 의 베벨을 주어 절삭하고 SU-8 리무버(Microchem 사로부터 구입) 또는 아세톤을 사용하여 솔리드 구조체를 제거하여 중공형 마이크로니들 형태의 망막하 주사 또는 추출용 마이크로니들 디바이스를 제작하였다(도 4).

제작된 망막하 주사 또는 추출용 마이크로니들은 상단부 외경 120 μ m, 내경 50 μ m, 하단부 직경 350 μ m, 길이 9.02 mm 의 중공형 마이크로니들이다. 제작된 중공형 마이크로니들의 경도는 1-2 N 값을 나타내며, 이는 망막을 천공할 수 있는 최소의 강도보다 큰 값이다.

실시예 2: 망막하 주사 또는 추출용 마이크로니들 디바이스의 제작 II

14,000 cSt 의 점도를 갖는 SU-8 2050 포토레지스트 (Microchem 사로부터 구입)를 사용하여 솔리드 마이크로니들을 제작하였다. 1.5 × 1.5 cm 의 커버글라스 위에 1000 RPM 으로 SU-8 2050 을 도포하여 두께가 약 160 μ m를 유지시켰다. 상기 커버글라스를 핫플레이트 위에 120°C로 약 1 시간 동안 가열하여 SU-8 2050 이 유동성을 유지하도록 하였다. 이어, 끝이 평평한 23 게이지의 주사바늘을 접촉하여 수직으로 들어 올려 직경이 20-60 μ m, 길이가 5-10 mm 인 솔리드 구조체를 제작하였다. 이 경우, 상기 커버글라스 즉 기판의 온도를 90° C (폴리머의 부착력 : 1N, 점도 : 100 Poise) 와 60° C (폴리머의 부착력 : 2N, 점도 : 6,500 Poise)까지 천천히 낮추는 동안 리프팅 프레임(주사바늘)을 10 μ m/s 의 속도로 5 분간 각각 리프팅 하였다. 제작된 솔리드 구조체 위에 톨렌스 시약(Tollen's reagent)을 사용하여 은도금을 시행한 후, 니켈 전해도금을 실시하였다. 니켈 전해도금은 1 A/dm² 당 0.206 μ m/min 으로 75 분간 처리하여 도금된 금속 두께가 20 μ m가 되도록 하였다. 파이버 레이저를 이용하여 도금된 구조물 끝부분에 15° 의 베벨을 주어 절삭하고 SU-8

리무버(Microchem 사로부터 구입) 또는 아세톤을 사용하여 솔리드 구조물을 제거하여 중공형 마이크로니들 형태의 망막하 주사 또는 추출용 마이크로니들 디바이스를 제작하였다.

- 5 제작된 망막하 주사 또는 추출용 마이크로니들은 상단부 외경 110 μm ,
 내경 40 μm , 하단부 직경 350 μm , 길이 3-6 mm 의 중공형 마이크로니들이다.
 제작된 중공형 마이크로니들의 경도는 1-2 N 값을 나타내며, 이는 망막을
 천공 할 수 있는 최소의 강도보다 큰 값이다.

실시에 3: 망막하 주사 또는 추출용 마이크로니들 디바이스의 제작 III

- 10 14,000 cSt 의 점도를 갖는 SU-8 2050 포토레지스트
 (Microchem 사로부터 구입)를 사용하여 솔리드 마이크로니들을 제작하였다.
 1.5 × 1.5 cm 의 커버글라스 위에 1000 RPM 으로 SU-8 2050 을 도포하여
 두께가 약 160 μm 를 유지시켰다. 상기 커버글라스를 핫플레이트 위에
 120°C로 약 1 시간 동안 가열하여 SU-8 2050 이 유동성을 유지하도록 하였다.
 15 이어, 끝이 평평한 23 게이지의 주사바늘을 접촉하여 수직으로 들어 올려
 직경이 20-60 μm , 길이가 5-10 mm 인 솔리드 구조체를 제작하였다. 이 경우,
 커버글라스 즉 기관의 온도를 70 내지 60° C 까지 천천히 낮추는 동안
 리프팅 프레임(주사바늘)을 5 $\mu\text{m/s}$, 10 $\mu\text{m/s}$ 의 속도로 5 분간 각각 리프팅
 하였다.

- 20 제작된 솔리드 구조체 위에 톨렌스 시약(Tollen's reagent)을
 사용하여 은도금을 시행한 후, 니켈 전해도금을 실시하였다. 니켈
 전해도금은 1 A/dm² 당 0.206 $\mu\text{m/min}$ 으로 75 분간 처리하여 도금된 금속
 두께가 20 μm 가 되도록 하였다. 파이버 레이저를 이용하여 도금된 구조물
 끝부분에 15° 의 베벨을 주어 절삭하고 SU-8 리무버(Microchem 사로부터
 25 구입) 또는 아세톤을 사용하여 솔리드 구조물을 제거하여 중공형
 마이크로니들 형태의 망막하 주사 또는 추출용 마이크로니들 디바이스를
 제작하였다.

- 제작된 망막하 주사 또는 추출용 마이크로니들은 상단부 외경 120 μm ,
 내경 50 μm , 하단부 직경 350 μm , 길이 5-8 mm 의 중공형 마이크로니들이다.
 30 제작된 중공형 마이크로니들의 경도는 1-2 N 값을 나타내며, 이는 망막을
 천공 할 수 있는 최소의 강도보다 큰 값이다.

상기 실시예에서, 폴리머의 온도 및 리프팅 속도 등을 조절하여 다양한 디멘전 특성(내경, 직경 및 길이)을 갖는 망막하 주사 또는 추출용 마이크로니들을 제작하였다.

5

실시예 4: 망막하 주사 또는 추출용 마이크로니들을 이용한 망막 박리 치료
제작된 망막하 주사 또는 추출용 마이크로니들의 작동성(workability)이 우수한 지 여부를 확인하기 위하여, 상기 제작된 망막하 주사 또는 추출용 마이크로니들 중에서 실시예 1의 마이크로니들을
10 이용하여 망막박리(Retina Detachment)를 실시하였다.

동결상태의 돼지 눈을 2 시간 동안 해동시킨 후 돼지 눈을 고정틀에 고정시켰다. 동결상태에서 해동된 돼지 눈은 망막박리가 심하게 일어나 있으므로 이를 이용하여 실험하였다. 돼지 눈 1시 방향과 7시 방향에 수압보조장치(Water supply)와 광원을 연결하였다. 이어, 유리체를
15 제거하고 본 발명의 망막하 주사/추출용 중공형 마이크로니들을 사용하여 망막에 천공한 후 추출작업을 시행하였다. 천공하기 전 망막상태는 막 대부분이 맥락막에서 떨어져서 유리체강(Vitreous)을 채우고 있었다. 본 발명의 중공형 마이크로니들을 사용하여 천공하고 LEICA 기기를 사용하여 600 mmHg의 압력으로 추출을 시도하였으며, 추출을 시작하고 수초 내에
20 망막박리가 사라지고 망막과 맥락막이 붙어 있음을 확인할 수 있었다.

따라서, 본 중공형 마이크로니들은 망막하 주사 또는 추출용으로 뿐만 아니라 망막손상을 최소화 하면서 망막과 맥락막 사이 물질을 효율적으로 제거할 수 있음을 알 수 있다.

25

이상으로 본 발명의 특정한 부분을 상세히 기술하였는바, 당업계의 통상의 지식을 가진 자에게 있어서 이러한 구체적인 기술은 단지 바람직한 구현예일 뿐이며, 이에 본 발명의 범위가 제한되는 것이 아닌 점은 명백하다. 따라서 본 발명의 실질적인 범위는 첨부된 청구항과 그의 등가물에 의하여 정의된다고 할 것이다.

30

【특허청구범위】

【청구항 1】

다음의 단계를 포함하는 망막하 주사 또는 추출용 중공형 마이크로니들의 제조방법:

- 5 (a) 기판 표면에 점성물질의 용액을 도포하는 단계;
- (b) 상기 점성물질의 용액과 프레임을 접촉시키는 단계;
- (c) 상기 접촉된 프레임과 기판이 이격되도록 기판, 프레임 또는 기판과 프레임을 리프팅 하여 솔리드 마이크로니들을 제조하는 단계;
- (d) 상기 단계 (c) 과정 중 또는 상기 단계 (c) 과정이 종료된 후
- 10 상기 솔리드 마이크로니들에 만곡형(curved shape)을 부여하는 단계;
- (e) 상기 만곡형(curved shape)이 부여된 솔리드 마이크로니들에 금속 증착하는 단계;
- (f) 상기 금속 증착된 솔리드 마이크로니들을 금속 도금하는 단계;
- (g) 상기 금속 도금된 솔리드 마이크로니들의 선단부를 베벨
- 15 절삭하는 단계; 및
- (h) 상기 솔리드 마이크로니들을 제거하여 만곡형이 부여된 중공형 마이크로니들을 수득하는 단계.

【청구항 2】

- 20 제 1 항에 있어서, 상기 프레임은 주사기바늘인 것을 특징으로 하는 제조방법.

【청구항 3】

- 25 제 2 항에 있어서, 상기 주사기바늘은 23 게이지 이상의 주사기바늘인 것을 특징으로 하는 제조방법.

【청구항 4】

- 30 제 1 항에 있어서, 상기 점성물질의 온도는 유리화 온도(glass temperature)보다 높고 130℃보다 낮은 범위에서 조절됨으로써 상기 점성물질의 점성이 조절되는 것을 특징으로 하는 제조방법.

【청구항 5】

제 1 항에 있어서, 상기 도금 금속은 스테인레스강, 알루미늄(Al), 크롬(Cr), 니켈(Ni), 금(Au), 은(Ag), 구리(Cu), 티타늄(Ti), 코발트(Co) 또는 이들의 합금인 것을 특징으로 하는 제조방법.

5

【청구항 6】

제 1 항에 있어서, 상기 만곡형이 부여된 상기 중공형 마이크로니들은 10° - 70° 의 만곡앵글을 가지는 것을 특징으로 하는 제조방법.

10 【청구항 7】

제 6 항에 있어서, 상기 만곡앵글은 40° - 60° 인 것을 특징으로 하는 제조방법.

【청구항 8】

15 제 1 항에 있어서, 상기 베벨 절삭은 상기 중공형 마이크로니들의 선단부의 베벨앵글을 5° - 50° 로 하는 것을 특징으로 하는 제조방법.

【청구항 9】

20 제 8 항에 있어서, 상기 중공형 마이크로니들의 선단부의 베벨앵글은 5° - 15° 인 것을 특징으로 하는 제조방법.

【청구항 10】

제 1 항에 있어서, 상기 중공형 마이크로니들의 유효길이는 1-10 mm인 것을 특징으로 하는 제조방법.

25

【청구항 11】

제 1 항에 있어서, 상기 중공형 마이크로니들의 상단부 내경은 20-150 μ m인 것을 특징으로 하는 제조방법.

30 【청구항 12】

제 1 항에 있어서, 상기 프레임은 실린지 연결부가 장착된

주사기바늘인 것을 특징으로 하는 제조방법.

【청구항 13】

유효길이 1-10 mm, 상단부 내경 20-150 μm , 베벨앵글 5°-50° 및
5 만곡앵글 10°-70°인 중공형 마이크로니들을 포함하는 망막하 주사기 또는
추출기.

【청구항 14】

제 13 항에 있어서, 상기 망막하 주사기는 상기 중공형
10 마이크로니들의 기저부에 주사기 바늘이 장착되어 있으며 상기 주사기
바늘은 상기 중공형 마이크로니들에 연통(openly connected)되어 있는 것을
특징으로 하는 망막하 주사기 또는 추출기.

【청구항 15】

15 제 13 항에 있어서, 상기 만곡앵글은 40°-60°인 것을 특징으로 하는
망막하 주사기 또는 추출기.

【청구항 16】

제 13 항에 있어서, 상기 중공형 마이크로니들은 상기 제1항 내지
20 제12항 중 어느 한 항의 방법에 의해 제조된 것을 특징으로 하는 망막하
주사기 또는 추출기.

【청구항 17】

25 제 13 항에 있어서, 상기 중공형 마이크로니들은 0.1-5.0 N의 강도를
갖는 것을 특징으로 하는 망막하 주사기 또는 추출기.

【청구항 18】

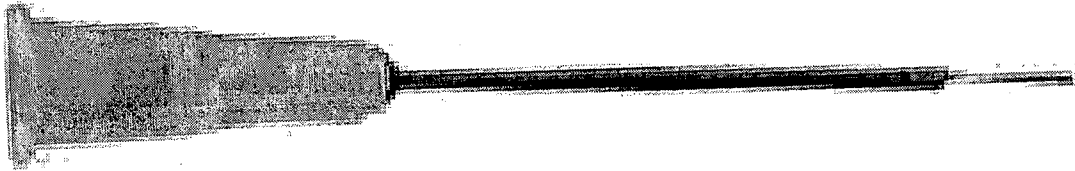
제 13 항에 있어서, 상기 중공형 마이크로니들은 망막하에 약물을
운반하기 위한 것을 특징으로 하는 망막하 주사기 또는 추출기.

【청구항 19】

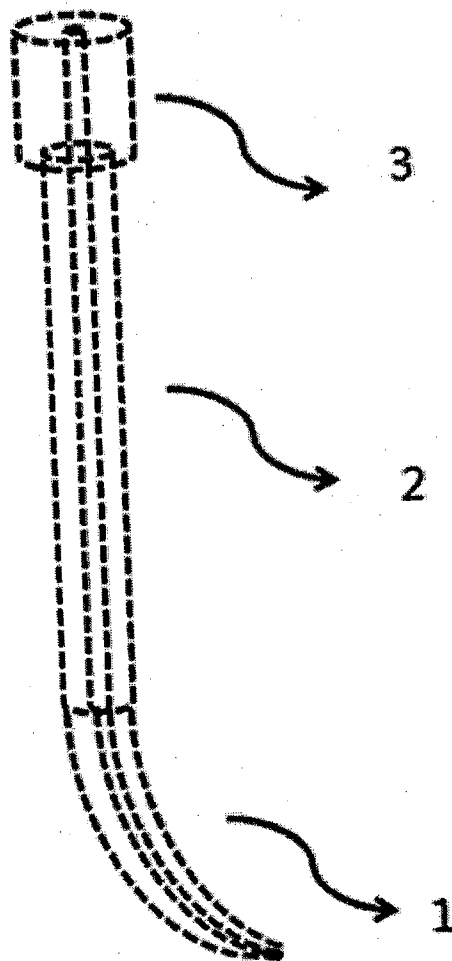
제 13 항에 있어서, 상기 중공형 마이크로니들은 망막하의 물질을 추출 또는 제거하기 위한 것을 특징으로 하는 망막하 주사기 또는 추출기.

1/6

도 1

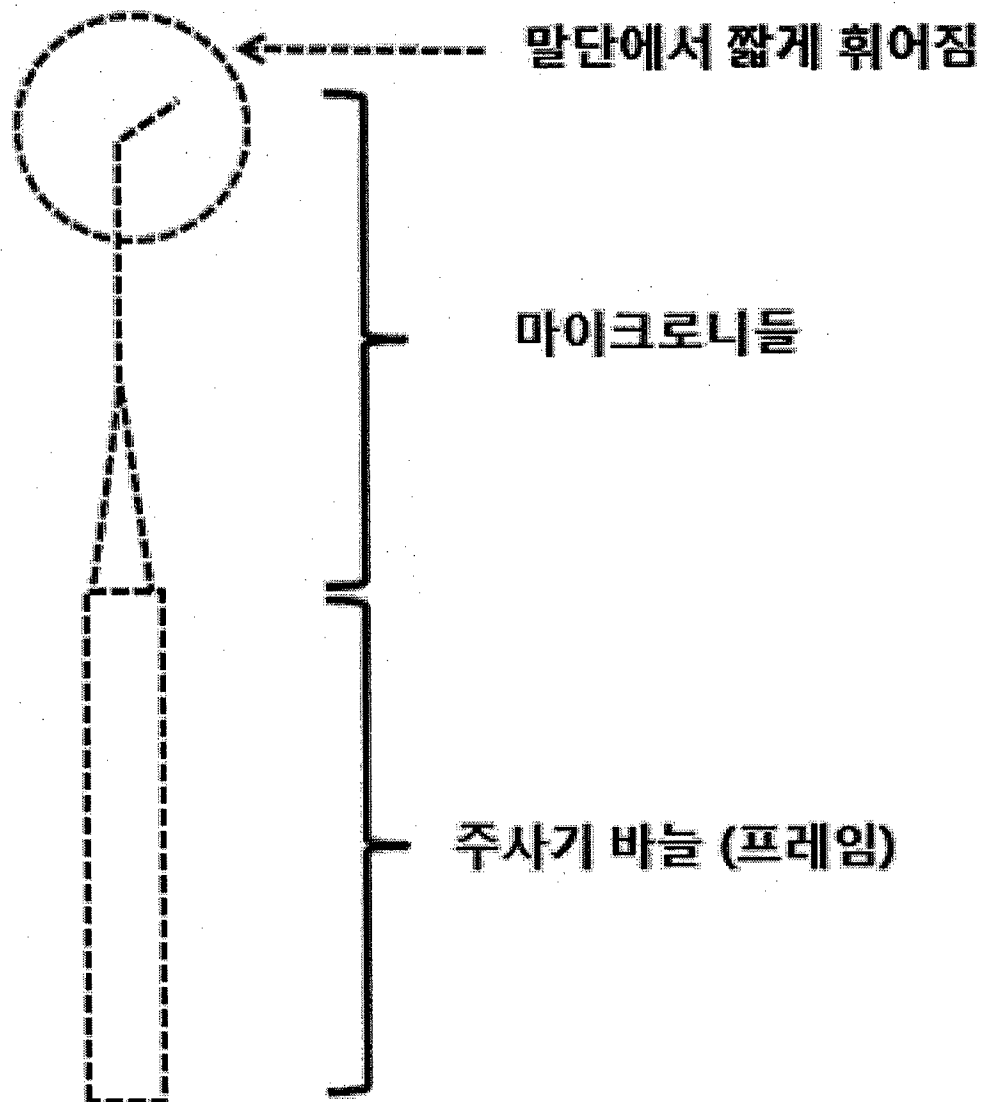


도 2a



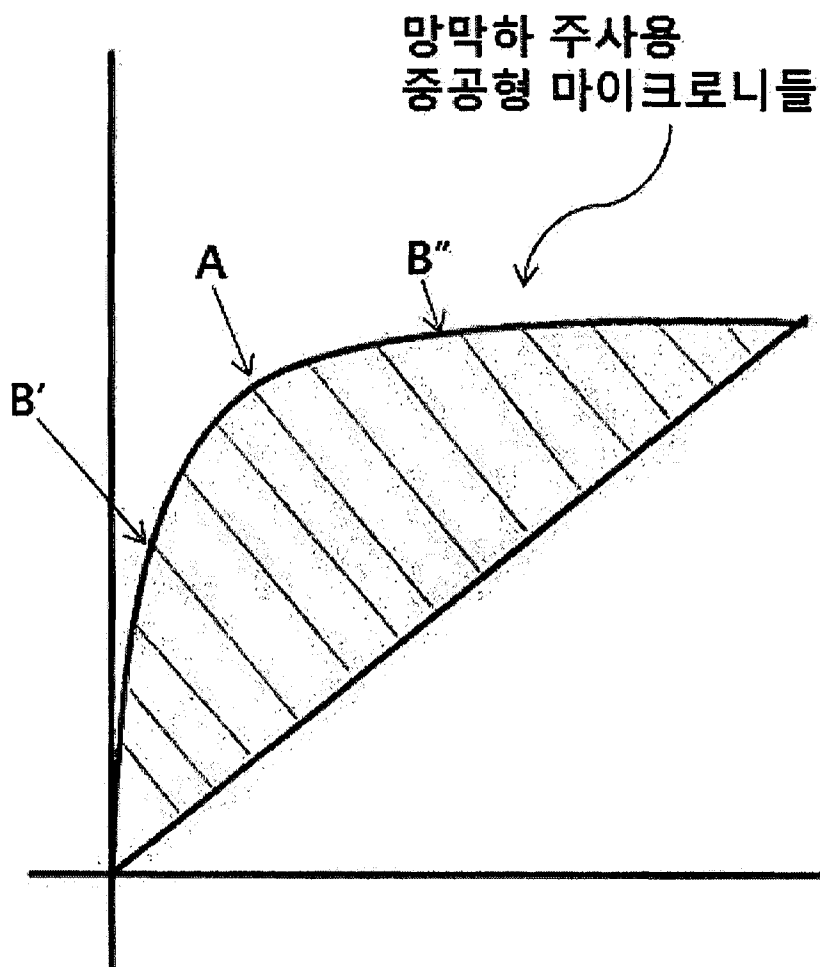
2/6

도 2b



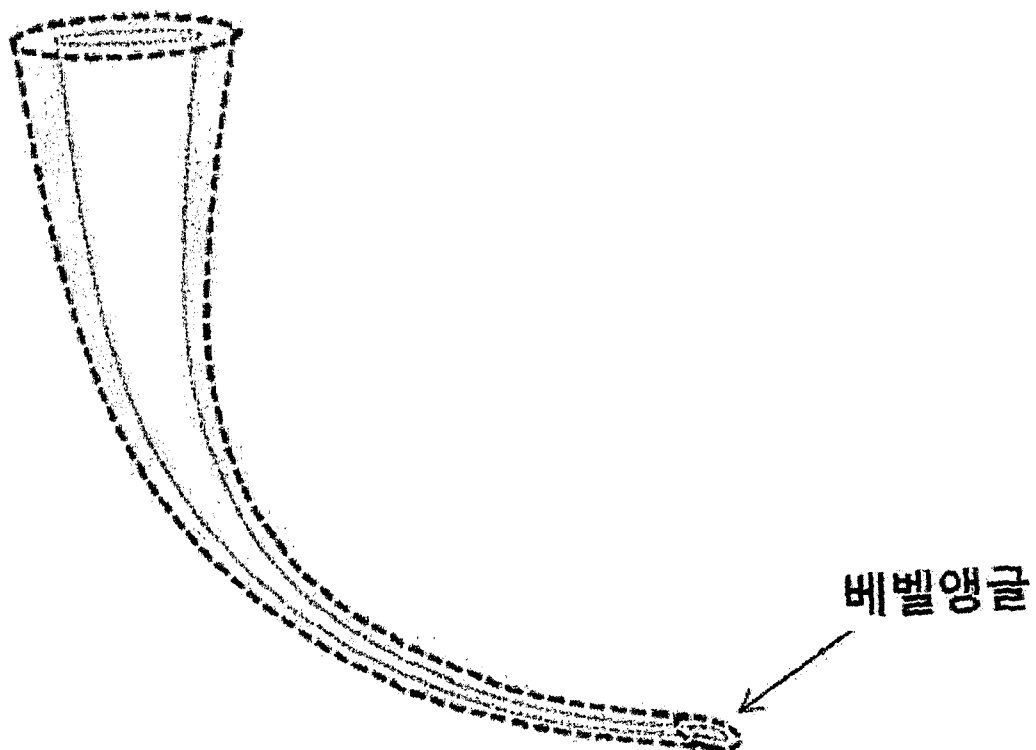
3/6

도 3



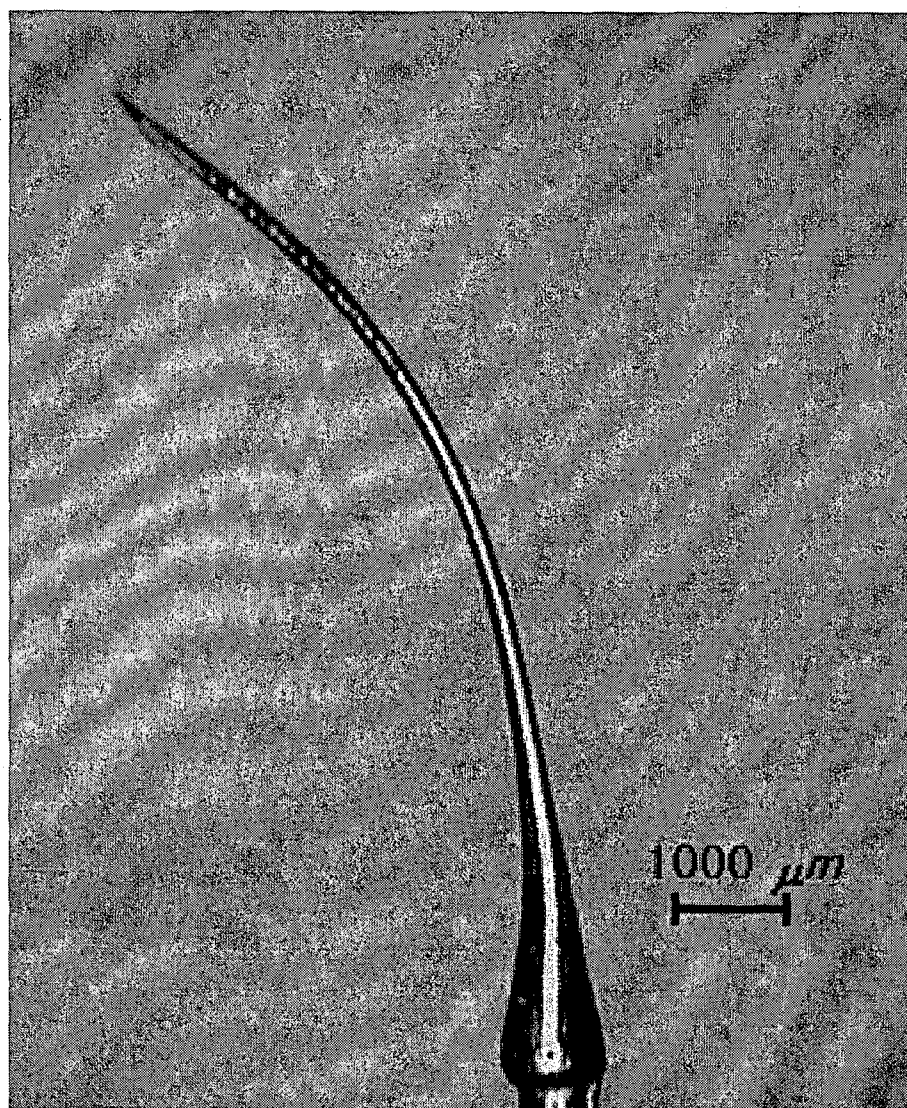
4/6

도 4



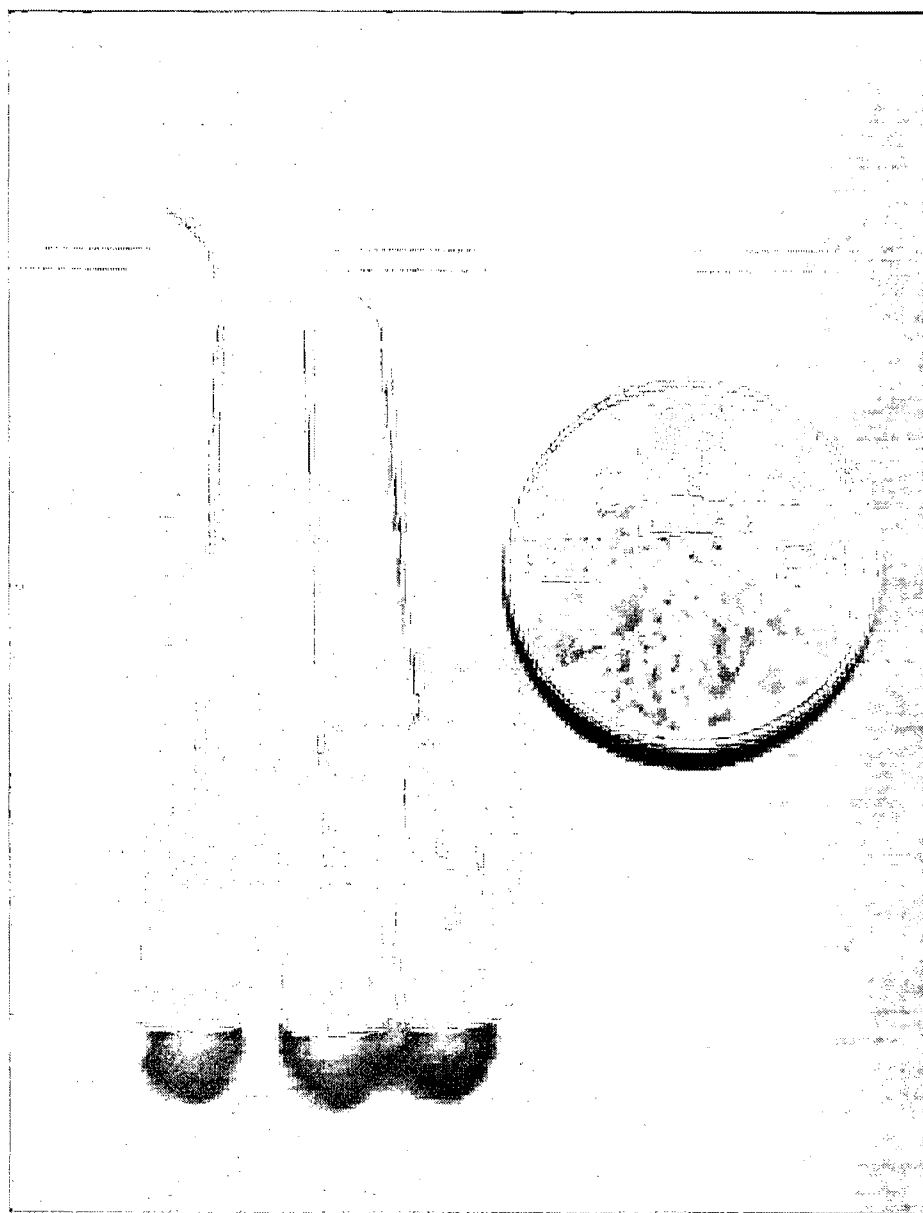
5/6

도 5



6/6

도 6



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2013/002971**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER*****A61M 5/178(2006.01)i, A61M 5/158(2006.01)i, A61F 9/007(2006.01)i***

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61M 5/178

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Korean Utility models and applications for Utility models: IPC as above

Japanese Utility models and applications for Utility models: IPC as above

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

eKOMPASS (KIPO internal) & Keywords: retina, eyeball, syringe, needle, needle, microneedle, and needle

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	KR 10-2009-0059971 A (INCYTO CO., LTD.) 11 June 2009 See abstract, figures (1-5, 8 and 9), the description pages (6-9), and claims (3, 6, 8 and 9)	1-19
A	KR 10-2003-0037261 A (DR. JAPAN CO., LTD.) 12 May 2003 See abstract, figures (1, 2, 6 and 7), the description pages (2, 3), and claims (1, 2, 5 and 6)	1-19
A	US 7,918,814 B2 (PRAUSNITZ, M. R. et al.) 05 April 2011 See abstract, figures (1-6), columns (1, 2, 4-6, 9 and 10), and claim (1)	1-19
A	KR 10-0431454 B1 (SAMSUNG MEDICAL CENTER) 14 May 2004 See abstract, figure (3), and the description pages (3, 4)	1-19



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

27 AUGUST 2013 (27.08.2013)

Date of mailing of the international search report

27 AUGUST 2013 (27.08.2013)

Name and mailing address of the ISA/KR



Korean Intellectual Property Office
Government Complex-Daejeon, 189 Seonsa-ro, Daejeon 302-701,
Republic of Korea

Facsimile No. 82-42-472-7140

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2013/002971

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
KR 10-2009-0059971 A	11/06/2009	WO 2009-072830 A2	11/06/2009
KR 10-2003-0037261 A	12/05/2003	EP 1297856 A1	02/04/2003
		US 7070583 B1	04/07/2006
		WO 2002-02161 A1	10/01/2002
US 7918814 B2	05/04/2011	CA 2797258 A1	10/11/2011
		EP 2563429 A2	06/03/2013
		JP 2013-525022 A	20/06/2013
		US 2007-0260201 A1	08/11/2007
		US 2010-0256597 A1	07/10/2010
		US 8197435 B2	12/06/2012
		WO 2007-131050 A2	15/11/2007
		WO 2007-131050 A3	14/02/2008
		WO 2011-139713 A2	10/11/2011
		WO 2011-139713 A3	05/04/2012
KR 10-0431454 B1	14/05/2004	NONE	

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC)) A61M 5/178(2006.01)i, A61M 5/158(2006.01)i, A61F 9/007(2006.01)i		
B. 조사된 분야 조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재) A61M 5/178 조사된 기술분야에 속하는 최소문헌 이외의 문헌 한국등록실용신안공보 및 한국공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC 일본등록실용신안공보 및 일본공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC 국제조사에 이용된 전산 데이터베이스(데이터베이스의 명칭 및 검색어(해당하는 경우)) eKOMPASS(특허청 내부 검색시스템) & 키워드: 망막, 안구, 주사기, 바늘, 니들, 마이크로니들, 및 침		
C. 관련 문헌		
카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
A	KR 10-2009-0059971 A (인싸이토 (주) INCYTO CO., LTD.) 2009.06.11. 요약, 도면 (1-5,8,9) 명세서 페이지 (6-9), 및 청구항 (3,6,8,9) 참조	1-19
A	KR 10-2003-0037261 A (DR. JAPAN CO., LTD.) 2003.05.12. 요약, 도면 (1,2,6,7), 명세서 페이지 (2,3), 및 청구항 (1,2,5,6) 참조	1-19
A	US 7,918,814 B2 (PRAUSNITZ, M. R. et al.) 2011.04.05. 요약, 도면 (1-6), 컬럼 (1,2,4-6,9,10), 및 청구항 (1) 참조	1-19
A	KR 10-0431454 B1 (삼성서울병원 SAMSUNG MEDICAL CENTER) 2004.05.14. 요약, 도면 (3), 및 명세서 페이지 (3,4) 참조	1-19
☐ 추가 문헌이 C(계속)에 기재되어 있습니다. ☒ 대응특허에 관한 별지를 참조하십시오.		
* 인용된 문헌의 특별 카테고리: “A” 특별히 관련이 없는 것으로 보이는 일반적인 기술수준을 정의한 문헌 “E” 국제출원일보다 빠른 출원일 또는 우선일을 가지나 국제출원일 이후에 공개된 선출원 또는 특허 문헌 “L” 우선권 주장에 의문을 제기하는 문헌 또는 다른 인용문헌의 공개일 또는 다른 특별한 이유(이유를 명시)를 밝히기 위하여 인용된 문헌 “O” 구두 개시, 사용, 전시 또는 기타 수단을 언급하고 있는 문헌 “P” 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌 “T” 국제출원일 또는 우선일 후에 공개된 문헌으로, 출원과 상충하지 않으며 발명의 기초가 되는 원리나 이론을 이해하기 위해 인용된 문헌 “X” 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌 하나만으로 청구된 발명의 신규성 또는 진보성이 없는 것으로 본다. “Y” 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌이 하나 이상의 다른 문헌과 조합하는 경우로 그 조합이 당업자에게 자명한 경우 청구된 발명은 진보성이 없는 것으로 본다. “&” 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌		
국제조사의 실제 완료일 2013년 08월 27일 (27.08.2013)		국제조사보고서 발송일 2013년 08월 27일 (27.08.2013)
ISA/KR의 명칭 및 우편주소  대한민국 특허청 (302-701) 대전광역시 서구 청사로 189, 4동 (둔산동, 정부대전청사) 팩스 번호 +82-42-472-7140		심사관 현승훈 전화번호 +82-42-481-8401 

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
KR 10-2009-0059971 A	2009/06/11	WO 2009-072830 A2	2009/06/11
KR 10-2003-0037261 A	2003/05/12	EP 1297856 A1	2003/04/02
		US 7070583 B1	2006/07/04
		WO 2002-02161 A1	2002/01/10
US 7918814 B2	2011/04/05	CA 2797258 A1	2011/11/10
		EP 2563429 A2	2013/03/06
		JP 2013-525022 A	2013/06/20
		US 2007-0260201 A1	2007/11/08
		US 2010-0256597 A1	2010/10/07
		US 8197435 B2	2012/06/12
		WO 2007-131050 A2	2007/11/15
		WO 2007-131050 A3	2008/02/14
		WO 2011-139713 A2	2011/11/10
		WO 2011-139713 A3	2012/04/05
KR 10-0431454 B1	2004/05/14	없음	