



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2016년12월14일
(11) 등록번호 10-1686692
(24) 등록일자 2016년12월08일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/00 (2006.01) A61B 5/15 (2006.01)
A61K 47/34 (2006.01) A61M 37/00 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2011-7027674
(22) 출원일자(국제) 2010년07월15일
심사청구일자 2015년02월10일
(85) 번역문제출일자 2011년11월21일
(65) 공개번호 10-2012-0037910
(43) 공개일자 2012년04월20일
(86) 국제출원번호 PCT/JP2010/062008
(87) 국제공개번호 WO 2011/010605
국제공개일자 2011년01월27일
(30) 우선권주장
JP-P-2009-172525 2009년07월23일 일본(JP)
(56) 선행기술조사문헌
JP2009072271 A*
US20060127465 A1*
JP02172271 A
JP2009502261 A
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
히사미쓰 세이야꾸 가부시키키가이샤
일본 사가켄 토스시 타시로 다이칸쵸오 408반지
도판 인사츠 가부시키키가이샤
일본 도쿄도 다이토구 다이토 1쵸메 5반 1고
(72) 발명자
데라하라 다카아키
일본 이바라키켄 츠쿠바시 간온다이 1쵸메 25방
11고 히사미쓰 세이야꾸 가부시키키가이샤 나이
도쿠모토 세이지
일본 이바라키켄 츠쿠바시 간온다이 1쵸메 25방
11고 히사미쓰 세이야꾸 가부시키키가이샤 나이
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인코리아나

전체 청구항 수 : 총 6 항

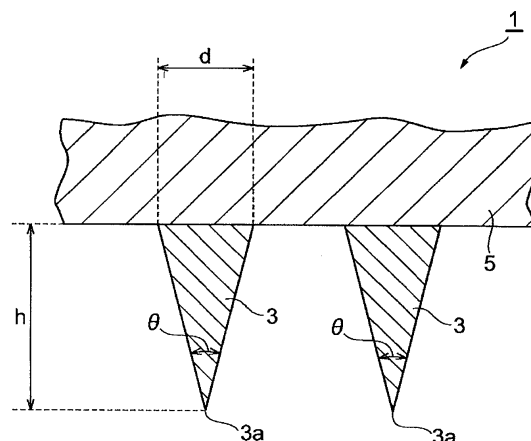
심사관 : 강성현

(54) 발명의 명칭 마이크로니들 어레이

(57) 요약

생분해성 수지의 결정성과 성능, 중량 평균 분자량과 강도 및 중량 평균 분자량과 성능의 관계를 밝힌 결과, 비정질성의 폴리락트산을 함유하고, 그 폴리락트산이 중량 평균 분자량 40,000 ~ 100,000 인 마이크로니들을 구비한 마이크로니들 어레이로 함으로써, 그 기능 성능을 유지할 수 있는 마이크로니들 어레이를 얻을 수 있었다.

대표도 - 도1



(72) 발명자

다무라 아키라

일본 도쿄도 다이토쿠 다이토 1쵸메 5방 1고 도관
인사츠 가부시키키가이샤 나이

야마다 유미코

일본 도쿄도 다이토쿠 다이토 1쵸메 5방 1고 도관
인사츠 가부시키키가이샤 나이

명세서

청구범위

청구항 1

비정질의 폴리락트산을 함유하는 마이크로니들을 구비하고,
상기 폴리락트산의 결정화도는 38 % 이하이고,
상기 마이크로니들은, 투명 또는 반투명인 것을 특징으로 하는 마이크로니들 어레이.

청구항 2

제 1 항에 있어서,
상기 폴리락트산의 결정화도는 21 % 보다 작은 것을 특징으로 하는 마이크로니들 어레이.

청구항 3

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,
상기 폴리락트산의 결정화도는 2 % 이상인 것을 특징으로 하는 마이크로니들 어레이.

청구항 4

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,
상기 폴리락트산이, 중량 평균 분자량 40,000 ~ 100,000 인 것을 특징으로 하는 마이크로니들 어레이.

청구항 5

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,
상기 폴리락트산이, 폴리L-락트산인 것을 특징으로 하는 마이크로니들 어레이.

청구항 6

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,
전자선 또는 감마선 조사에 의해 멸균되는 것을 특징으로 하는 마이크로니들 어레이.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은, 생체에 대한 의약품의 투여, 또는 생체로부터의 혈액의 흡인 추출 등의, 기관 상에 피부를 천공할 수 있는 하나 또는 복수의 마이크로니들을 구비한 마이크로니들 어레이에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 종래부터, 약제의 경피 흡수를 향상시키기 위한 디바이스로서 마이크로니들 어레이가 알려져 있다. 마이크로니들 어레이에 형성된 마이크로니들은, 피부 최외층인 각질층을 천자(穿刺)하는 것을 목적으로 하며, 다양한 사이즈나 형상이 제안되어 있어 비침습적인 투여 방법으로서 기대되고 있다(예를 들어 특허문헌 1).

[0003] 또, 마이크로니들 어레이를 이용한 경우의 약제의 적용 방법에 대해서도 다양한 방법이 제안되어 있다. 약제를 마이크로니들 표면에 코팅하는 것, 마이크로니들에 약제 혹은 생체 성분을 투과시키기 위한 홈 또는 중공 부분을 형성하는 것, 마이크로니들 자신에게 약제를 혼합하는 것 등이 알려져 있다(특허문헌 2).

[0004] 특허문헌 3 에는, 약물 경피용 패드 베이스에 있어서, 피부 측면에 세워 형성된 미세 바늘은 생분해성 수지로 이루어짐으로써, 가령 미세 바늘의 선단 등이 결락되어 피부 내에 잔존하게 되더라도, 생분해성 수지로 이루어

지는 미세 바늘은 생체 내에서 분해되어 생체에 악영향을 거의 미치지 않는다는 취지의 기재가 있으며, 생분해성 수지로는, 폴리락트산, 폴리에틸렌숙시네이트, 폴리부틸렌숙시네이트·아디페이트, 폴리부틸렌숙시네이트·카보네이트, 폴리카프로락톤, 폴리에스테르아미드, 폴리에스테르카보네이트, 폴리비닐알코올, 폴리하이드록시부틸레이트, 만트리오스, 셀룰로오스, 아세트산셀룰로오스, 콜라겐, 그리고 이들의 혼합물이 주장되며, 특히 폴리락트산, 또는 락트산과 글리콜산의 공중합체인 것이 바람직한 것으로 기재되어 있다.

[0005] 또, 폴리락트산의 경우에 그 분자량이 100,000 ~ 500,000 인 것인 경우에는, 제조에 있어서 상기 금속제 세선에 대한 부착량이 적당한 것이 되고, 또 수지의 경화 후에 있어서의 상기 금속제 세선의 인발성이 양호하고, 완성된 막 (관 형상물) 의 품질도 우수한 것으로 기재되어 있지만, 중량 평균 분자량과 강도에 대한 기재는 없다.

[0006] 특허문헌 4 에는, 제어된 2 상성의 방출, 서방, 및 지연형의 방출의 어느 것을 선택하여 실시하게 할 수 있는 약물 방출 시스템에 있어서, 중량 평균 분자량 3,000 ~ 40,000 을 갖는 분쇄한 폴리락트산을 사용하는 것이 개시되어 있는데, 피부에 천공이 가능한 마이크로니들에 대한 기재는 전혀 없다.

선행기술문헌

특허문헌

- [0007] (특허문헌 0001) 일본 공표특허공보 2001-506904호
(특허문헌 0002) 일본 공표특허공보 2004-504120호
(특허문헌 0003) 일본 공개특허공보 2005-021678호
(특허문헌 0004) 일본 공개특허공보 평11-286439호

발명의 내용

해결하려는 과제

[0008] 마이크로니들 어레이를 생분해성 수지로 제조하는 경우, 가열하고 연화시켜 원하는 형상으로 변형시키는 공정이거나, 전자선 조사 처리 등에 의한 멸균 조작 등이 필요하게 되는데, 그 때 마이크로니들 어레이 (특히 마이크로니들 부분) 의 강도에 의해, 본래 피부에 천공해야 할 마이크로니들이 그 기능을 할 수 없거나, 혹은 마이크로니들 어레이의 기관이 사용시에 균열되어 버려 그 기능을 할 수 없거나, 또는 제조시의 곤란성이라는 문제점이 있었다.

[0009] 그래서 본 발명은, 마이크로니들 어레이의 기능 성능이 유지되고, 또한 제조가 용이한 마이크로니들 어레이를 제공하는 것을 목적으로 한다.

과제의 해결 수단

[0010] 상기 과제를 해결함에 있어서 생분해성 수지의 결정성과 성능, 중량 평균 분자량과 강도 및 중량 평균 분자량과 성능의 관계를 밝힌 결과, 비정질의 폴리락트산을 함유하는 마이크로니들이 강도의 유지, 성능이 우수하고, 또한 중량 평균 분자량과 그 강도는 많이 상관되지만, 의외로 중량 평균 분자량과 성능에 대해서는 반드시 상관되지는 않는 것이 판명되어, 이 지견을 기초로 기능 성능이 유지된 마이크로니들 어레이를 제공하는 것이 가능해졌다.

[0011] 즉 본 발명은, 비정질의 폴리락트산을 함유하는 마이크로니들을 구비하고, 폴리락트산의 결정화도는 38 % 이하이고, 마이크로니들은 투명 또는 반투명인 마이크로니들 어레이이다.

[0012] 또한, 상기 폴리락트산의 결정화도는 21 % 보다 작은 것이 바람직하다.

[0013] 또, 상기 폴리락트산의 결정화도는 2 % 이상이면 바람직하다.

[0014] 또한, 상기 폴리락트산이 중량 평균 분자량 40,000 ~ 100,000 이면 바람직하다.

[0015] 또, 이 마이크로니들 어레이는, 상기의 폴리락트산이 폴리L-락트산이면 바람직하다.

[0016] 또한, 이 마이크로니들 어레이는 전자선 또는 감마선 조사에 의해 멸균되면 바람직하다.

발명의 효과

[0017] 본 발명에 의하면, 기능 성능을 유지하고, 제조가 용이한 마이크로니들 어레이를 제공할 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0018] 도 1 은, 본 발명에 관련된 마이크로니들 어레이를 모식적으로 나타내는 확대 단면도이다.

도 2 는, 실시예 3 과 관련되어, 코팅된 마이크로니들 디바이스를 인간 적출 피부에 지압에 의해 5 초간 천자 후, 마이크로니들 기관 상에 잔존한 약물의 함량을 GM 측정기에 의해 측정된 결과를 나타내는 그래프이다.

도 3 은, 실시예 4 와 관련되어, 중량 평균 분자량의 변화를 겔 여과 크로마토 그래프법으로 측정된 결과를 나타내는 그래프이다.

도 4 는, 실시예 5 와 관련되어, 코팅 조성물 중의 약물 (생리 활성 성분) 의 마이크로니들 기관에 대한 흡착을 평가하기 위한 실험 결과를 나타내는 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0019] 이하, 본 발명에 관련된 마이크로니들 어레이의 실시 형태에 대해 도면을 참조하면서 설명한다.

[0020] 도 1 에 나타내는 바와 같이, 마이크로니들 어레이 (1) 는, 피부 또는 점막에 천자되는 마이크로니들 (바늘) (3) 과 이것을 지지하는 마이크로니들 기관 (5) 으로 이루어지고, 마이크로니들 (3) 은 마이크로니들 기관 (5) 에 복수 배열되어 있다. 마이크로니들 (3) 은 미소 구조로서, 마이크로니들 (3) 의 높이 (길이) (h) 는, 바람직하게는 $50\ \mu\text{m} \sim 700\ \mu\text{m}$ 이다. 여기서, 마이크로니들 (3) 의 길이 (h) 를 $50\ \mu\text{m}$ 이상으로 하는 것은 생리 활성 성분을 경피를 통해 확실하게 투여하기 위해서이며, $700\ \mu\text{m}$ 이하로 하는 것은 신경과 마이크로니들 (3) 의 접촉을 회피하여, 통증 가능성을 확실하게 감소시킬 수 있는 동시에 출혈 가능성을 확실하게 회피하기 위해서이다. 또, 그 길이 (h) 가 $700\ \mu\text{m}$ 이하이면, 피부 내에 넣는 생리 활성 성분의 양을 효율적으로 투여할 수 있다.

[0021] 여기서, 마이크로니들 (3) 이란, 볼록 형상 구조물로서 넓은 의미에서의 바늘 형상 또는 바늘 형상을 포함하는 구조물을 의미하고, 원뿔 형상 구조의 경우, 통상 그 기저에 있어서의 직경 (d) 은 $50 \sim 200\ \mu\text{m}$ 정도이다. 또, 마이크로니들 (3) 은, 첨예한 선단을 갖는 좁은 의미에서의 바늘 형상인 것으로 한정되는 것은 아니며, 미시적으로는 끝이 뾰족하지 않은 형상도 포함하는 것이다. 마이크로니들 (3) 은, 피부 상에서 부러진 경우를 생각하면, 생분해성 수지인 폴리락트산으로 제작되고, 경우에 따라서는 생리 활성 성분을 수지 안에 섞어 넣어, 체내에서 마이크로니들 (3) 이 녹아버리는 동시에 생리 활성 성분이 체내로 방출되도록 할 수도 있다.

[0022] 마이크로니들 (3) 의 선단 (3a) 은, 미시적으로는 평탄하거나 둥그스름하거나, 혹은 요철이 형성되어 있거나 해도 되지만, 피부 또는 점막에 천자되는 경우를 생각하면, 선단 (3a) 이 평탄하다고 가정한 경우의 면적 (가정 면적) 은 $1600\ \mu\text{m}^2$ 이하인 것이 바람직하고, 보다 바람직하게는 $400\ \mu\text{m}^2$ 이하이다. 또한, 선단 (3a) 이 미시적으로 둥그스름하거나, 혹은 요철이 형성되어 있거나 한 경우의 가정 면적이란, 마이크로니들 (3) 의 길이 방향과 직교하는 평면으로 선단 (3a) 을 절단한 경우의 단면적을 의미한다.

[0023] 또, 마이크로니들 (3) 이 원뿔 형상 (테이퍼 형상) 구조인 경우, 선단 각도 (경사 각도) (θ) 는 15 도 이하이면 부러지기 쉽고, 25 도 이상이면 피부나 점막에 잘 천자되지 않기 때문에 15 도 \sim 25 도가 바람직하다.

[0024] 본 실시 형태에 관련된 마이크로니들 (3) 에 함유되는 폴리락트산은 비정질이다.

[0025] 비정질의 폴리락트산을 함유하는 마이크로니들 (3) 은, 기계 특성이 우수하고, 가압에 의해 변형되지만 잘 파단되지 않는다. 한편, 결정화도가 높은 폴리락트산을 함유하는 마이크로니들은, 일정한 힘이 가해지면 파단되기 쉽다. 이 때문에, 비정질의 마이크로니들 어레이 (1) 가, 사용시에 파손된 마이크로니들 어레이 (1) 의 파편이 체내에 잘 잔류되지 않게 할 수 있다. 또한, 비정질의 폴리락트산이, 시간 경과적인 마이크로니들 (3) 의 강도 열화가 없어 보존 안정성이 양호하다. 또, 결정화도가 높은 마이크로니들 어레이의 경우, 마이크로니들 어레이에 약물 등의 생리 활성 성분을 도포했을 때 생리 활성 성분이 마이크로니들 어레이에 흡착되어 체내로 잘 방출되지 않게 되는 등의 문제가 발생하는 경우도 있다.

[0026] 이상을 정리하면, 비정질의 폴리락트산을 함유하는 마이크로니들 (3) 을 구비한 마이크로니들 어레이 (1) 로 함으로써, 기계 특성이 우수하고, 보존 안정성이 양호한 마이크로니들 어레이 (1) 를 실현할 수 있다. 또한,

후술하는 바와 같이, 고순도의 폴리락트산을 이용하여 마이크로니들 (3) 을 제작한 경우에는, 비정질의 폴리락트산을 함유하는 마이크로니들 어레이 (1) 인지의 여부, 즉, 보존 안정성이 양호한 마이크로니들 어레이 (1) 인지의 여부를 시각적으로 평가하기 쉬워져 품질 관리면에서도 유리하다.

[0027] 여기서, 비정질의 폴리락트산이란, 결정화도 38 % 이하의 폴리락트산이다. 또한, 결정화도는 낮으면 낮을수록 바람직한데, 하한은 결정화도 2 % 이상이다. 결정화도 2 % 이하로 하는 것은 마이크로니들의 제조상 곤란하다. 폴리락트산의 결정화도는, DSC (시차 주사 열량 측정) 에 의해 구할 수 있다. 마이크로니들을 샘플링하고, 승온 모드로 결정화 온도 (100 ℃ 부근) 에 있어서의 발열 피크에 의한 열 용량과, 용점 (180 ℃ 부근) 에 있어서의 흡열 피크에 의한 열 용량으로부터 결정화 엔탈피, 용해 엔탈피를 구하여, 무한대 라멜라 사이즈 PLLA 결정의 용해 엔탈피 93 J/g 을 사용하면, 결정화도 (xc) 는 $xc (\%) = 100 \cdot (\Delta H_m + \Delta H_c) / 93$ 으로 부여되는 것을 이용하여 결정화도를 구할 수 있다.

[0028] 비정질의 폴리락트산을 함유하는 마이크로니들로 함에 있어서는, 이하의 방법에 의해 폴리락트산의 결정화도를 제어하여 비정질의 폴리락트산을 함유하는 마이크로니들로 할 수 있다. 마이크로니들 어레이는, 마이크로니들 어레이의 형상을 요철 반전시킨 복제판을 준비하여, 복제판의 미세한 패턴 부분에 가열 용융시킨 폴리락트산을 충전시켜, 냉각, 박리함으로써 얻을 수 있다. 이 때, 가열 용융시킨 폴리락트산의 냉각 속도, 또는 냉각 후, 결정화 온도 정도로 가열하는 시간에 의해 결정화도를 제어할 수 있다. 구체적으로는, 가열 용융시킨 폴리락트산의 냉각 속도를 빠르게 하여 급랭시킴으로써, 결정화도가 낮은 비정질의 폴리락트산을 함유하는 마이크로니들을 형성할 수 있다. 반대로, 가열 용융시킨 폴리락트산의 냉각 속도를 느리게 하여 서랭시킨 경우나, 냉각 후, 결정화 온도 정도로 가온 유지한 경우에는, 마이크로니들에 함유되는 폴리락트산의 결정화도는 상승한다.

[0029] 마이크로니들에 사용되는 폴리락트산으로는, 통상 폴리락트산 순도가 95.0 wt % 이상이며, 모노머 잔류량이 5 wt % 이하이고, 잔류 Sn 량이 200 ppm 이하인 폴리락트산이 사용된다. 그 중에서도, 마이크로니들에 사용되는 폴리락트산으로는, 폴리락트산 순도가 98.7 wt % 이상이며, 모노머 잔류량이 2 wt % 이하이고, 잔류 Sn 량이 50 ppm 이하인 고순도의 폴리락트산을 사용하는 것이 바람직하다. 폴리락트산의 모노머 잔류량 및 잔류 Sn 량이 많아지면, 성형·열처리 등에 의한 열화나 시간 경과적인 강도의 열화가 일어나기 쉬워지고, 또 생체에 대한 악영향도 우려된다. 고순도이며, 또한 비정질의 폴리락트산은 투명성이 우수하다.

[0030] 폴리락트산 순도가 98.7 wt % 이상이며, 모노머 잔류량이 2 wt % 이하이고, 잔류 Sn 량이 50 ppm 이하인 고순도의 폴리락트산을 이용하여 마이크로니들을 제작한 경우에는, 폴리락트산이 비정질인지의 여부는 마이크로니들 어레이의 백택 상태에 의해 판별할 수 있다. 마이크로니들의 폴리락트산이 비정질인 경우에는, 마이크로니들 어레이는 투명 또는 반투명이 된다. 여기서, 「투명 또는 반투명」이란, 색채 색차계 (CR-200, 미놀타사 제조) 를 이용하여 색차 기준색 (흑색) 에 대한 색차를, 명도 지수치 L^* 을 지표로 하여 측정했을 때, 명도 지수치 L^* 이 60 이하가 되는 것이다. 명도 지수치 L^* 이 60 이하인 투명 또는 반투명의 마이크로니들은 비정질의 폴리락트산을 함유하는 마이크로니들이라고 할 수 있다.

[0031] 또, 폴리락트산에는 폴리L-락트산이나 폴리D-락트산 등의 폴리락트산 호모폴리머, 폴리L/D-락트산 공중합체, 및 이들의 혼합체 등이 존재하는데, 이들의 어느 것을 사용해도 된다. 또한, 일반적으로 폴리L-락트산, 폴리D-락트산의 호모폴리머를 각각 이용하여 마이크로니들을 형성하고, 결정화 처리를 실시한 경우에는, 폴리락트산의 결정화도가 높은 마이크로니들이 된다. 한편, 폴리L/D-락트산 공중합체를 이용하여 마이크로니들을 형성한 경우에는, 폴리락트산의 결정화도가 낮은 비정질의 마이크로니들로 할 수 있다. 본 실시 형태에 관련된 마이크로니들 어레이 (1) 에 있어서는, 폴리L-락트산을 이용하여 비정질의 마이크로니들 어레이 (1) 를 제조하는 것이 안전성면에서 바람직하다. 또, 폴리락트산에는, 가소제, 안티블로킹제, 활제, 대전 방지제, 및 열안정제 등의 첨가제를 적절히 첨가할 수도 있다.

[0032] 폴리락트산 수지는, 그 중량 평균 분자량이 클수록 강도가 강해지는 경향이 있다. 본 실시 형태에 관련된 마이크로니들 (3) 의 폴리락트산의 중량 평균 분자량은, 강도면에서 40,000 이상이 필요하다. 중량 평균 분자량이 40,000 미만이면, 마이크로니들 (3) 의 강도가 약해져서 피부에 대한 천자성이 낮아져 바람직하지 않고, 또 마이크로니들 (3) 의 제조시의 수율이 낮아지는 경향이 있어 바람직하지 않다.

[0033] 또, 본 실시 형태에 관련된 마이크로니들 (3) 의 폴리락트산의 중량 평균 분자량은 100,000 이하이다. 100,000 이하이면, 마이크로니들 (3) 의 피부에 대한 천자성이 충분하고, 또한 바늘 끝이 체내에 남은 경우에도 신속하게 생체 분해되기 때문에 바람직하다. 한편, 폴리락트산의 중량 평균 분자량이 100,000 을 초과하는 마이크로니들을 제조함에 있어서는, 폴리락트산의 용융 점도가 지나치게 높아지게 되어 마이크로니들 (3) 에 대

한 가공이 곤란해져 수율이 나빠진다.

- [0034] 본 실시 형태에 관련된 마이크로니들 어레이 (1) 에서는, 안전성면에서 멸균 조작을 실시하는 것이 바람직하다. 멸균 조작은 일반적으로 실시되고 있는 공지된 방법으로 실시할 수 있는데, 마이크로니들 어레이 (1) 의 멸균에는, 전자선 조사 또는 감마선 조사에 의해 실시하는 것이 바람직하다. 전자선 조사 선량의 측정은, 조사 샘플의 상하, 지지재 (예를 들어 「골판지」) 상에서 실시함으로써, 샘플에 예정 선량이 조사되고 있는 것을 확인 (조사시 환경은 온도 15 도, 습도 15 % 하) 할 수 있다. 한편, 감마선 조사는, 코발트 60 감마선을 5 ~ 100 kGy 의 지정 선량에 따라 조사할 수 있다. 멸균 조작으로는, 전자선 조사 또는 감마선 조사에 의한 멸균 외에, 열 멸균이나 EOG (에틸렌옥사이드 가스) 멸균을 사용할 수도 있는데, 열 멸균에서는 폴리락트산이 분해될 우려가 있고, 또 EOG 멸균에서는 약제의 잔존이 우려된다. 전자선 조사 또는 감마선 조사에 의한 멸균에서는, 이들의 우려가 없기 때문에 바람직하게 사용된다.
- [0035] 본 실시 형태에 관련된 마이크로니들 어레이 (1) 를 구성하는 폴리락트산은, 제조시나 멸균 조작시에 그 중량 평균 분자량이 저하되는 것이 판명되었다. 따라서, 마이크로니들 어레이 (1) 의 강도, 성능을 최적으로 하기 위해서는, 마이크로니들 어레이 (1) 의 제조 후의 폴리락트산의 중량 평균 분자량이 40,000 ~ 100,000 이 될 필요가 있다.
- [0036] 예를 들어, 전자선 조사에 의해 원래 중량 평균 분자량의 65 ~ 99 % 정도로 되어 버리는데, 전자선 조사 후라도 그 강도를 유지하기 위해서는, 중량 평균 분자량 40,000 이상은 필요하고, 따라서, 전자선 조사 전에는 중량 평균 분자량으로서 적어도 40,000 이상이 필요해진다.
- [0037] 또, 보다 바람직하게는, 전자선 조사 후의 강도적으로 중량 평균 분자량 50,000 이상은 필요하기 때문에, 전자선 조사 전에는 중량 평균 분자량으로서 적어도 50,000 이상이 필요해진다.
- [0038] 따라서, 전자선 조사 후의 중량 평균 분자량이 40,000 이상 있으면 마이크로니들 (3) 의 성능을 손실시키지 않고 사용할 수 있는데, 바람직하게는 전자선 조사 후의 중량 평균 분자량으로서 50,000 이상이 필요하다.
- [0039] 또한, 마이크로니들 어레이 (1) 를 구성하는 폴리락트산의 중량 평균 분자량의 바람직한 범위를 참작하면, 중량 평균 분자량 (M_w) 을 수 평균 분자량 (M_n) 으로 나눈 분자량 분포 (M_w/M_n) 는 2.75 이하인 것이 바람직하고, 보다 바람직하게는 1.43 ~ 1.72 이다 (표 1, 표 6 참조).
- [0040] 마이크로니들 기관 (5) 은 마이크로니들 (3) 을 지지하기 위한 토대로, 그 형태는 한정되는 것은 아니며, 예를 들어 관통된 구멍을 구비한 기관이어도 되고, 이로써 기관 배면으로부터의 생리 활성 성분의 투여가 가능해진다. 마이크로니들 (3) 혹은 마이크로니들 기관 (5) 의 재질로는, 실리콘, 이산화규소, 세라믹, 금속 (스테인리스, 티탄, 니켈, 몰리브덴, 크롬, 코발트 등) 및 합성 또는 천연의 수지 소재 등을 들 수 있는데, 마이크로니들 (3) 의 항원성 및 재질의 단가를 고려하면, 폴리락트산, 폴리글리콜리드, 폴리락트산-co-폴리글리콜리드, 폴루란, 카프로락톤, 폴리우레탄, 폴리 무수물 등의 생분해성 폴리머나, 비분해성 폴리머인 폴리카보네이트, 폴리메타크릴산, 에틸렌비닐아세테이트, 폴리테트라플루오로에틸렌, 폴리옥시메틸렌 등의 합성 또는 천연의 수지 소재가 특히 바람직하다. 또, 기관은 마이크로니들 (3) 과 일체로 되어 있는 경우도 있으며, 그 경우에는 앞의 마이크로니들 (3) 의 수지 재료와 동일한 것이 된다.
- [0041] 마이크로니들 기관 (5) 의 면적은 $0.5 \text{ cm}^2 \sim 10 \text{ cm}^2$ 이며, 바람직하게는 $1 \text{ cm}^2 \sim 5 \text{ cm}^2$, 보다 바람직하게는 $1 \text{ cm}^2 \sim 3 \text{ cm}^2$ 이다. 또한, 마이크로니들 기관 (5) 은, 몇 개의 조합에 의해 원하는 크기가 되도록 연결할 수도 있다.
- [0042] 마이크로니들 (바늘) (3) 의 밀도는, 전형적으로는, 바늘의 횡렬은 1 밀리미터 (mm) 당 약 1 내지 10 의 밀도가 제공되도록 횡렬 사이가 비워져 있다. 일반적으로, 횡렬은 횡렬 내의 바늘 공간에 대해 실질적으로 동등한 거리만큼 떨어져 있으며, 1 cm^2 당 100 내지 10000 개의 바늘 밀도를 갖는다. 100 개 이상의 바늘 밀도가 있으면, 효율적으로 피부를 천공할 수 있고, 10000 개를 초과하는 바늘 밀도에서는, 마이크로니들 (3) 에 피부 천공이 가능한 강도를 부여하기가 어려워진다. 마이크로니들 (바늘) (3) 의 밀도는, 바람직하게는 1 cm^2 당 200 ~ 5000 개, 더욱 바람직하게는 300 ~ 2000 개, 가장 바람직하게는 400 ~ 1600 개이다. 1600 개를 초과하면, 예를 들어, 드라이 에칭 가공, 레이저 가공, 또는 다이싱 가공 등의 정밀 기계 가공에 의해, 마이크로니들 어레이 원판을 제조한 경우에 제조가 어려워지는 경향이 있다.
- [0043] 마이크로니들 어레이 원판의 제법으로는, 실리콘 기관을 사용한 웨트 에칭 가공 또는 드라이 에칭 가공, 금속 또는 수지를 사용한 정밀 기계 가공 (방전 가공, 레이저 가공, 다이싱 가공, 핫 엠보싱 가공, 사출 성형 가공 등), 기계 절삭 가공 등을 들 수 있다. 이들 가공법에 의해, 마이크로니들 어레이 원판에 있어서 바늘인 마

이크로니들과 이것을 지지하는 마이크로니들 기판은 일체로 성형된다. 바늘인 마이크로니들을 중공으로 하는 방법으로는, 마이크로니들을 제작 후, 레이저 가공 등으로 2 차 가공하는 방법을 들 수 있다.

[0044] 마이크로니들 어레이의 제법으로는, 마이크로니들 어레이 원판으로부터 마이크로니들의 형상을 요철 반전시킨 복제판을 제작하고, 얻어진 복제판의 미세한 패턴 부분에 가열 용융시킨 폴리락트산을 충전시켜, 냉각, 박리함으로써 제조할 수 있다. 이 때, 바늘인 마이크로니들과 이것을 지지하는 마이크로니들 기판은 일체로 성형된다. 특히, 비정질의 마이크로니들을 얻기 위해서는, 냉각 공정에서 30 °C /min 이상으로 급속히 냉각시키는 것이 바람직하다. 마이크로니들 어레이 (1) 의 형상을 요철 반전시킨 복제판은 임의의 방법에 의해 제작할 수 있다.

[0045] 또, 코팅제는, 생리 활성 성분을 정제수 및/또는 코팅 담체에 함유시켜 마이크로니들 및/또는 기판에 코팅하는 것이 가능하고, 코팅 담체로는, 폴리에틸렌옥사이드, 하이드록시메틸셀룰로오스, 하이드록시프로필셀룰로오스, 하이드록시프로필메틸셀룰로오스, 메틸셀룰로오스, 텍스트란, 폴리에틸렌글리콜, 폴리비닐알코올, 폴리비닐피롤리돈, 폴루란, 카르멜로오스나트륨, 콘드로이틴황산, 히알루론산, 텍스트린, 아라비아 고무 등이 있다.

[0046] 마이크로니들 (3) 의 높이 (길이) (h) 는, 상기 서술한 대로, 바람직하게는 50 μm ~ 700 μm 이다. 마이크로니들 (3) 의 코팅의 경우 높이는, 마이크로니들 (3) 의 높이 (h) 에 따라 변동되는데, 0 μm ~ 700 μm 의 범위로 할 수 있으며, 통상 10 μm ~ 500 μm 의 범위 내이며, 바람직하게는 30 μm ~ 300 μm 정도이다, 코팅된 코팅제는 도포 후, 건조시킴으로써 고착화된다.

[0047] 마이크로니들 (3) 을 코팅하는 데에 사용되는 액체 조성물은, 생체 적합성의 담체, 송달되어야 할 유익한 생리 활성 성분, 및 경우에 따라서는 어느 코팅 보조 물질을 휘발성 액체와 혼합함으로써 조제한다. 휘발성 액체는, 물, 디메틸설폭시드, 디메틸포름아미드, 에탄올, 이소프로필알코올 및 그것들의 혼합물 등일 수 있다. 이들 중에서 물이 가장 바람직하다. 액체의 코팅제 혹은 현탁액은, 전형적으로는 0.1 ~ 65 중량% 의 유익한 생리 활성 성분 농도를 가질 수 있으며, 바람직하게는 1 ~ 30 중량%, 더욱 바람직하게는 3 ~ 20 중량% 이다. 코팅은 고착화된 상태가 특히 바람직하다.

[0048] 다른 이미 알려진 제제 보조 물질은, 그것들이 코팅의 필요한 용해성 및 점도의 특징 그리고 건조된 코팅의 성상 및 물성에 유해한 영향을 미치지 않는 한은 코팅에 첨가해도 된다.

[0049] 본 실시 형태에 사용되는 생리 활성 성분 (약물) 은, 펩티드, 단백질, DNA, RNA 등을 생각할 수 있지만 특별히 한정되지 않고, 예를 들어, α -인터페론, 다발성 경화증을 위한 β -인터페론, 에리트로포이에틴, 폴리트로핀 β , 폴리트로핀 α , G-CSF, GM-CSF, 인간 용모 성선 자극 호르몬, 황체 형성 (leutinizing) 호르몬, 연어 칼시토닌, 글루카곤, GNRH 안타고니스트, 인슐린, 인간 성장 호르몬, 필그라스틴, 헤파린, 저분자 헤파린, 소마트로핀 등을 들 수 있다. 또, 백신류의 예로는, 일본 뇌염 백신, 로타바이러스 백신, 알츠하이머병 백신, 동맥 경화 백신, 암 백신, 니코틴 백신, 디프테리아 백신, 파상풍 백신, 백일해 백신, 라임병 백신, 광견병 백신, 폐렴 쌍구균 백신, 황열병 백신, 콜레라 백신, 종두진 백신, 결핵 백신, 풍진 백신, 홍역 백신, 유행성 이하선염 백신, 보툴리누스 백신, 헤르페스바이러스 백신, 다른 DNA 백신, B 형 간염 백신 등을 들 수 있다.

[0050] 마이크로니들 어레이 (1) 의 투여 방법은 특별히 한정되는 것은 아니며, 투여용 디바이스나 고정시키기 위한 보조 기구를 이용해도 된다.

[0051] 또, 상기 방법에 의한 투여 시간은 그렇게 긴 시간은 아니어서 몇 초 내지 길어도 몇 분이며, 경우에 따라서는 1 초 미만의 순간적인 투여도 있을 수 있다. 단, 그 후 피부에 고정시켜 활성 성분을 계속 투여시킬 수도 있다.

[0052] 또한, 이들의 약물은 단독으로 이용하거나 2 종류 이상 병용해도 되고, 약학적으로 허용할 수 있는 염이면, 무기 염 혹은 유기 염의 어느 형태의 약물도 당연히 포함된다. 또, 약물은, 코팅 담체 중에 함유시키는 것이 기본이지만, 코팅 담체 중에는 약물을 함유시키지 않고 별도로 나중에 마이크로니들 기판 (5) 에 형성된 관통공 (개구부) 으로부터 공급할 수도 있다.

[0053] 실시예

[0054] [실시예 1]

[0055] (중량 평균 분자량이 상이한 마이크로니들 어레이의 제조)

[0056] 실시예 1 에서는, 중량 평균 분자량이 상이한 폴리-L-락트산 수지로 이루어지는 샘플 1 ~ 6 의 마이크로니들

어레이를 제조하였다. 각 샘플 1 ~ 6 의 중량 평균 분자량 및 마이크로니들의 특성은 표 1 과 같다.

(마이크로니들 어레이)

· 마이크로니들의 높이 : 500 μm

· 마이크로니들의 형상 : 사각뿔

· 마이크로니들의 밀도 : 625 개/ cm^2

· 특성 : 비정질

· 면적 : 1 cm^2

각 샘플 1 ~ 6 의 중량 평균 분자량은 겔 여과 크로마토 그래프법 (이하, 「GPC 법」) 으로 측정하였다.

(측정 조건)

칼럼 : Shim-pack GPC-803 C+GPC-805C 를 직렬로 접속

칼럼 온도 : 45 $^{\circ}\text{C}$

용리액 : 클로로포름

검출기 : RID (시차 굴절 검출기)

샘플 농도 : 2.5 g/ ℓ (클로로포름에 용해)

또한, 샘플 1 ~ 6 이외에, 중량 평균 분자량 40,000 ~ 100,000 의 폴리-L-락트산으로 이루어지는 결정성의 마이크로니들 어레이도 제조했는데, 실온 밀봉 상태로 반년 동안 보관했을 때에, 그 강도가 저하되는 경향이 관찰되었다.

표 1

	중량 평균 분자량(M_w)	분자량 분포(M_w/M_n)	마이크로니들의 특성
샘플 1	57099	1.53	비정질 (투명)
샘플 2	61370	1.55	비정질 (투명)
샘플 3	70503	1.6	비정질 (투명)
샘플 4	78046	1.43	비정질 (투명)
샘플 5	82114	1.57	비정질 (투명)
샘플 6	103815	1.51	비정질 (투명)

[실시예 2]

실시예 2 에서는, 마이크로니들의 강도를 측정하는 시험을 실시하였다. 제 1 시험에서는, JIS 의 규격 시험 (K7116) 을 참고로 마이크로니들 기판의 파단 강도 시험을 실시하였다. 시험 방법은, 마이크로니들 기판을 전용 고정 지그에 설치하고 상부로부터 하중을 연속적으로 가하여, 시험편의 파단에 이를 때까지의 시간과 파단 시의 최대 하중을 측정하였다. 마이크로니들의 파단에는 장치에 부착되는 전용 봉에 의해 실시되며, 마이크로니들 기판이 중앙으로부터 파단되었을 때에 부하된 최대 하중의 값과 마이크로니들의 바늘 및 기판을 포함한 두께 결과로 하였다. 표 2 의 결과로부터 분명한 바와 같이, 폴리-L-락트산 수지의 중량 평균 분자량과 최대 하중의 값은 상관되는 경향을 나타냈다. 이들의 결과로부터 마이크로니들의 강도와 중량 평균 분자량이 상관되는 것이 나타났다.

표 2

	최대 하중	두께
샘플 1	1284(g)	1.20-1.18(mm)
샘플 2	1128(g)	1.18-1.19(mm)
샘플 3	2007(g)	1.27-1.31(mm)
샘플 4	2305(g)	1.24-1.23(mm)
샘플 5	2185(g)	1.19-1.21(mm)
샘플 6	4472(g)	1.29-1.30(mm)

[0074]

[0075]

제 2 시험에서는, 인간 적출 피부를 사용한 폴리락트산제 마이크로니들의 강도 시험을 실시하였다. 인간 적출 피부를 전동 더머톱에 의해 두께 700 μm 정도로 조정하여 코르크판 상에 고정시켰다. 이어서, 마이크로니들 기관을 피부 상에 설치하여, 3 kgf/patch 가 되도록 마이크로니들 기관을 기관 배면으로부터 손가락으로 5 초간 가압하였다. 피부 천자 후의 마이크로니들은, 바늘의 파손(부러짐, 구부러짐)을 계측하기 위해서, 마이크로스코프(키엔스사)를 이용하여 최외주 파손율을 계측하였다(표 3). 바늘의 파손 상황은, 모든 군에 있어서 최외주의 마이크로니들에만 약간의 부러짐이나 구부러짐이 관찰되었을 뿐이며, 2 번째 이후의 바늘에 대해서는 어느 군에 있어서도 눈에 띄게 부러짐이나 구부러짐은 관찰되지 않았다.

표 3

	최외주 이외의 마이크로니들 파손율 (%)	최외주 파손율 (%)
샘플 1	0%	97%
샘플 2	0%	93%
샘플 3	0%	96%
샘플 4	0%	78%
샘플 5	0%	74%
샘플 6	0%	89%

[0076]

[0077]

[실시예 3]

[0078]

실시예 3에서는, 마이크로니들 기관의 파단 강도 시험과 동일한 군 구성으로 인간 적출 피부를 사용한 약물의 딜리버리 시험(인간 적출 피부 천자 시험)을 실시하였다. 약제는 방사 라벨화된 14C-OVA 와 Cold 의 OVA를 이용하여 폴루란과의 혼합 용액을 제작하였다. 코팅액의 조성은 (30 % 폴루란/20 % OVA)로 하고, 바늘의 선단 부분에 높이 100 μm 가 되도록 코팅을 실시하였다. 구체적인 코팅 방법은, 메탈 마스크(규격: 구멍 직경 한 변 220 μm , 두께 100 μm , 실온 가습 85 % 이상)에 의해 마이크로니들 어레이에 코팅하였다. 이어서, 코팅된 마이크로니들 디바이스를 인간 적출 피부에 지압(3 kg/patch)에 의해 5 초간 천자 후, 마이크로니들 기관 상에 잔존한 약물의 함량을 GM 측정기에 의해 측정하였다($n = 3$). 도 2의 결과로부터 어느 군이나 동일한 정도의 잔존율을 나타내는 점에서, 마이크로니들의 성능을 유지하고 있음이 판명되었다.

[0079]

[실시예 4]

[0080]

(전자선 조사에 의한 폴리락트산의 중량 평균 분자량의 저하)

[0081]

실시예 4에서는, 중량 평균 분자량이 상이한 폴리-L-락트산 수지(중량 평균 분자량 약 1.5 만 ~ 14 만)의 샘플에 대해 전자선을 조사하고, 전자선의 조사에 의해 폴리락트산의 중량 평균 분자량의 저하를 측정한다는 실험을 실시하였다. 또한, 마이크로니들 어레이인 샘플 7(도 3 참조)의 초기 중량 평균 분자량은 약 130,000 이다. 또, 샘플 8의 초기 중량 평균 분자량은 약 90,000 이다. 또, 샘플 9의 초기 중량 평균 분자량은 약 130,000 이다. 또, 샘플 7의 마이크로니들에 있어서의 폴리락트산의 순도는 96.5 wt%이며, 모노머 잔유량 2.1 wt% 이고, 잔류 Sn 량 99 ppm 이하이다. 또, 샘플 8, 9의 마이크로니들 어레이에 있어서의 폴리락트산의 순도는 96.5 wt%이며, 모노머 잔유량 0.2 wt% 이고, 잔류 Sn 량 30 ppm 이하이다.

[0082]

이 실험에서는, 마이크로니들 성형을 실시하여 40 kGy의 전자선 조사를 실시한 후에 폴리-L-락트산 수지의 중량 평균 분자량의 측정을 실시하였다. 중량 평균 분자량의 측정은, 성형 전(펠릿상), 마이크로니들 성형 후, 및 전자선 조사 후에 측정을 실시하고, 각 스테이지에서의 중량 평균 분자량을 실시예 1과 동일하게 겔 여

과 크로마토 그래프법 (이하 GPC 법) 으로 측정하였다. 또, 멸균 방법은, 방사선 멸균 중 전자선 멸균법과 감마선 멸균법의 양방으로 비교하였다 (표 4 참조). 또한, 표 4 는, 샘플 7 에 대한 실험 결과를 나타내고 있다.

[0083] 표 3 및 표 4 에서도 분명한 바와 같이, 펠릿상의 원말 (原末) 을 마이크로니들로 성형하기 위한 공정 (가열 & 냉각) 에 있어서 중량 평균 분자량은 성형 전의 약 60 % ~ 90 % 까지 저하되고, 방사선 멸균을 실시함으로써 조사 선량 의존적으로 중량 평균 분자량은 더욱 저하되는 경향을 나타냈다. 또, 전자선 멸균법과 감마선 멸균법에 대해서는, 동일한 선량으로 비교한 경우에는, 전자선 조사법이 중량 평균 분자량의 저하 비율은 낮은 경향을 나타냈다. 또한, 초기 중량 평균 분자량이 동일한 샘플 7 과 샘플 9 를 비교하면, 순도가 높은 샘플 9 가, 보다 중량 평균 분자량의 저하가 억제되는 경향이 나타났다. 중량 평균 분자량의 측정 조건 및 방법은 실시예 1 과 동일하다.

[0084] 또한, 전자선 조사 선량의 측정은, 조사 샘플의 상하, 지지재 (예를 들어 「골판지」) 상에서 실시하여, 샘플에 예정 선량이 조사되고 있는 것을 확인 (조사시 환경은 온도 15 도, 습도 15 % 하) 하였다. 한편, 감마선 조사는, 코발트 60 감마선을 5 ~ 100 kGy 의 지정 선량에 따라 조사하여, 지정 선량대로 조사되고 있는 것을 실측치로 확인하였다.

표 4

	조사선량(KGy)	중량 평균 분자량(Mw)	저하율(%)
전자선조사	0(미조사)	73034	-
	10	63181	86.5
	20	68165	93.3
	40	59382	81.3
감마선조사	0(미조사)	77798	-
	5	67777	87.1
	10	70657	90.8
	25	58221	74.8
	50	53046	68.2
	100	37747	48.5

[0085]

[0086] [실시예 5]

[0087] 실시예 5 에서는, 코팅 조성물 중의 약물 (생리 활성 성분) 의 마이크로니들 기판에 대한 흡착을 평가하기 위해서, 중량 평균 분자량 약 8 만의 L-폴리락트산제 기판 (면적 약 1 cm²) 을 이용하고, 중량 평균 분자량 약 35,000 의 모델 단백질 및 모델 단백질의 ¹²⁵I 라벨체를 함유하는 용액 30 μl 를 폴리락트산제 기판 (비정질 및 결정질) 상에 적하하여, 40 ℃ - 1 h 건조 후, 알루미늄제 포재 중에 봉입하였다. 항온실에서 40 ℃ - 1 M 보존 후, 샘플을 꺼내어 NAI 카운터로 방사능을 측정한 후, 수중에 하룻밤 침지시켜 모델 단백질을 추출하였다.

[0088] 다음날, 폴리락트산제 기판 표면을 물로 세정하고, 폴리락트산제 기판 표면에 잔존하는 방사능을 다시 NAI 카운터로 측정하였다. 또한, 평가 방법은 이하의 계산식에 의해 회수율을 산출하여 흡착성의 지표로 하였다.

[0089] 회수율의 산출 방법 : (추출 전의 NAI 장치에서의 카운터치 - 추출 후의 NAI 카운터치)/추출 전의 NAI 장치에서의 카운터치 × 100

[0090] 적하 용액 : 모델 단백질의 2 배량의 폴루란을 첨가하여, 기판 1 장당 약물량 (생리 활성 성분량) 이 30 μg/30 μl 가 되도록 용액을 조정하였다.

[0091] 그 결과, 도 4 에 나타내는 대로, 회수율은 비정질 폴리락트산제 기판이 결정질 폴리락트산제 기판에 비해 높고, 따라서 비정질 폴리락트산제 기판의 약물 흡착은 분명히 결정질 폴리락트산제 기판에 비해 낮은 것이 판명되었다.

[0092] [실시예 6]

[0093] 실시예 6 에서는, 중량 평균 분자량 약 80,000 의 폴리L-락트산으로 이루어지는 비정질성의 마이크로니들 어레이 (샘플 10), 결정성의 마이크로니들 어레이 (샘플 11) 를 제작하였다. 샘플 10, 11 모두, 마이크로니들 어레이의 기판 두께 : 700 μm, 마이크로니들의 길이 : 300 μm, 마이크로니들의 밀도 : 841 개/cm², 마이크로니들 어레이의 면적 : 1 cm² 로 하였다. 이들 샘플 10, 11 에 관해, 색채 색차계 (CR-200, 미놀타사 제조) 를 이

용하여 색차 기준색 (흑색) 에 대한 색차에 대해 명도 지수 L^* 을 지표로서 측정하였다. 그 결과, 거의 완전한 투명색을 나타내는 샘플 10 에서는, 명도 지수 L^* 이 33.7 인 데에 대해, 백색을 나타내는 샘플 11 에서는, 명도 지수 L^* 이 60.5 였다. 또, 샘플 10, 11 의 마이크로니들 어레이에 있어서의 폴리락트산의 순도는, 모두 98.7 wt% 이며, 모노머 잔유량 0.5 wt% 이고, 잔류 Sn 량 50 ppm 이하이다.

[0094] 또한, 색차 측정의 방법은, 백색 교정 후, 흑색 평판을 이용하여 측정을 실시하여 색차 기준색을 설정하고, 이어서 마이크로니들을 위로 한 상태로 마이크로니들 어레이를 흑색 평판 상에 설치하여 측정을 실시하였다.

[0095] 또, 샘플 10 및 샘플 11 을 습도 20 - 30 %, 온도 24 - 25 °C 의 데시케이터 안에 대략 12 개월 보관한 결과, 샘플 10 에 대해 강도 저하는 관찰되지 않은 데에 비해, 샘플 11 은 분명한 강도 저하가 관찰되어, 절곡되도록 힘을 가하면 용이하게 마이크로니들 어레이가 균열되어 파손되는 현상이 발생하였다. 즉, 샘플 11 에 비해 샘플 10 이 보존 안정성이 우수함을 확인하였다.

[0096] [실시에 7]

[0097] 실시예 7 에서는, 우선 정밀 기계 가공에 의해 마이크로니들 어레이 형상의 실리콘 기판 (마이크로니들 어레이 원판) 을 얻었다. 이 실리콘 기판을 요철 반전시킨 복제판을 준비하여, 복제판을 가열하면서, 복제판의 미세한 패턴 부분에 가열하면서, 복제판의 미세한 패턴 부분에 가열 용융시킨 중량 평균 분자량 약 110,000 의 폴리락트산 (순도 99 wt%, 모노머 잔유량 0.45 wt%, 잔류 Sn 량 10 ppm 이하) 을 충전시켰다. 폴리락트산을 복제판에 충전시킨 상태로, 매분 80 °C 이상의 공랭에 의해 급속히 냉각시켜 폴리락트산이 충분히 차가워진 후에, 복제판으로부터 박리함으로써 비정질의 폴리락트산으로 이루어지는 마이크로니들 어레이를 얻었다. 이어서, 폴리락트산을 복제판에 충전시킨 상태로, 매분 80 °C 이상의 공랭에 의해 급속히 냉각시킨 후, 100 °C 로 가온한 핫 플레이트 상에 복제판째 설치하였다. 소정 시간 가열한 후에, 매분 80 °C 이상의 공랭에 의해 급속히 냉각시켜 복제판으로부터 박리함으로써 폴리락트산의 결정화도를 변화시킨 마이크로니들 어레이를 얻었다. 이 핫 플레이트 상에서의 가열 시간을 결정화 처리 시간으로 하였다.

[0098] 제작한 마이크로니들 어레이로부터 약 2 mg 을 잘라내어, 시차 주사 열량계 DSC6200 (에스아이아이·나노테크놀로지사) 을 이용하여 매분 10 °C 로 승온시켜, 용해 엔탈피 (ΔH_m) 및 결정화 엔탈피 (ΔH_c) 를 측정하였다. 문헌으로부터, 무한대 라멜라 사이즈 PLLA 결정의 용해 엔탈피 93 J/g 을 사용하면, 결정화도 (xc) 는 $xc (\%) = 100 \cdot (\Delta H_m + \Delta H_c) / 93$ 으로 부여되는 것을 이용하여, 각 마이크로니들의 결정화도를 산출하였다. 또, 아울러 얻어진 마이크로니들 어레이의 개관을 육안으로 조사하였다. 판단 기준으로서, 흑색 평판 상에 마이크로니들 어레이를 두고, 어레이 전체가 흑색이 되는 것을 「투명」이라고 하고, 일부 백색이 되는 것을 「반투명」이라고 하고, 전체가 백색이 되는 것을 「불투명」이라고 하였다.

[0099] 다음으로, 제작한 마이크로니들 어레이의 마이크로니들 한 개에 대해, 바늘의 밀동으로부터 높이 100 μm 의 부분에 대해, 매초 0.6 mm 의 속도로 기판의 평면에 대해 평행 방향으로 검사 바늘 (검사부의 굵기 200 μm) 을 움직여, 검사 바늘에 가해지는 하중 및 바늘 끝의 신장량을 측정하여 마이크로니들의 변형 상황을 조사하였다. 마이크로니들에 대해 검사 바늘을 밀어 넣으면, 항복 응력 이상 인가한 후에는 마이크로니들은 소성 변형되어 응력은 감소한다. 마이크로니들에 대해 항복 응력이 가해진 단계에서 항복 응력의 95 % 이하까지 응력이 저하되는 단계까지의 검사 바늘의 이동 거리를 신장량으로서 산출하였다. 항복 응력의 95 % 이하까지 응력이 저하된 단계에서, 마이크로니들의 바늘 끝이 기판으로부터 완전히 떨어져 버린 것을 「부러짐」이라고 하고, 바늘 끝이 기판과 일체로 되어 있는 것을 「구부러짐」이라고 하였다.

표 5

결정화 처리 시간 (분)	결정화도 (%)	개관	항복응력 (gf)	신장량 (μm)	마이크로니들의 변형
0	2.3	투명	110	70	구부러짐
1	5.2	투명	113	65	구부러짐
10	21	반투명	118	40	구부러짐
15	24	반투명	115	38	구부러짐
30	39	불투명	118	0	부러짐
60	45	불투명	120	0	부러짐

[0100]

[0101]

[0102] 표 5의 결과로부터, 마이크로니들에 함유되는 폴리락트산의 결정화도 38 % 이하로 함으로써 마이크로니들 어레이가 구부러짐에 의해 변형되는 것이 명확해졌다. 마이크로니들에 함유되는 폴리락트산의 결정화도를 38 % 이하로 함으로써 기계 특성이 우수한 마이크로니들로 할 수 있다. 마이크로니들에 함유되는 폴리락트산의 결정화도를 25 % 이하로 함으로써, 바늘 끝이 소성 변형 후에도 기관과 완전하게 일체로 되어 강도가 높은 마이크로니들로 할 수 있었다. 또한, 폴리락트산의 중량 평균 분자량과 강도의 관계를 표 6에 나타낸다.

표 6

중량 평균 분자량 (Mw)	분자량 분포 (Mw/Mn)	개관	항복응력 (gf)	신장량 (μ m)
33000	2.75	투명	62	30
40000	1.67	투명	90	65
55000	1.72	투명	104	70
63000	1.50	투명	112	70

[0103]

[0104] 산업상 이용가능성

[0105] 본 발명에 의해, 기능 성능을 유지한 폴리락트산제 마이크로니들 어레이를 얻을 수 있어 그 이용성을 현격히 높일 수 있는 것으로, 산업상의 이용 가능성이 있다.

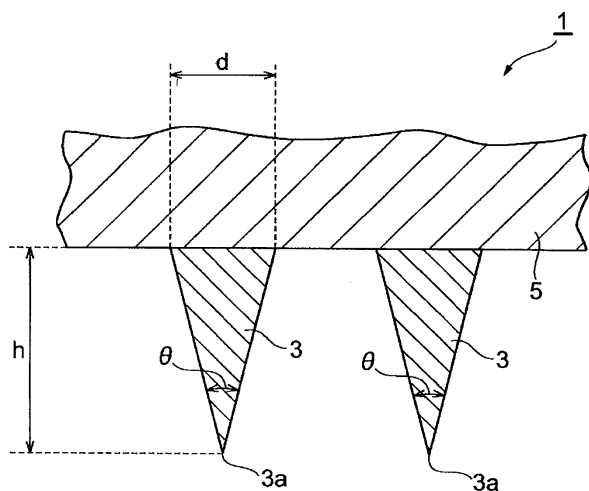
부호의 설명

[0106] 1...마이크로니들 어레이

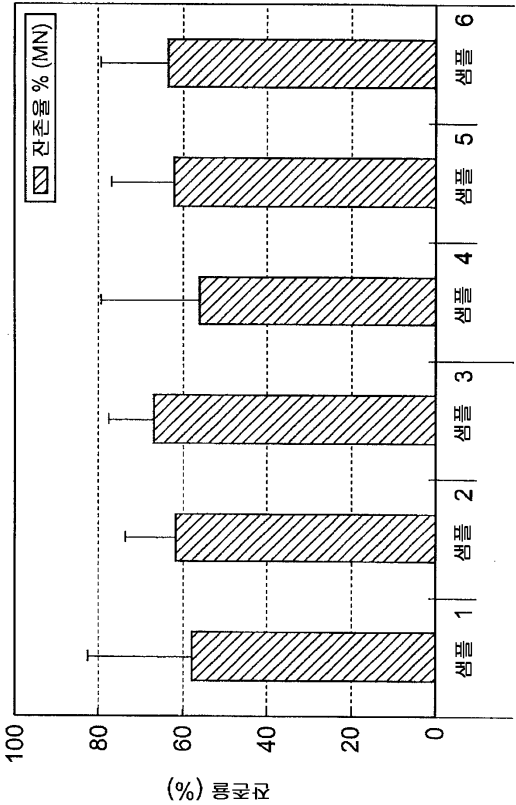
3...마이크로니들.

도면

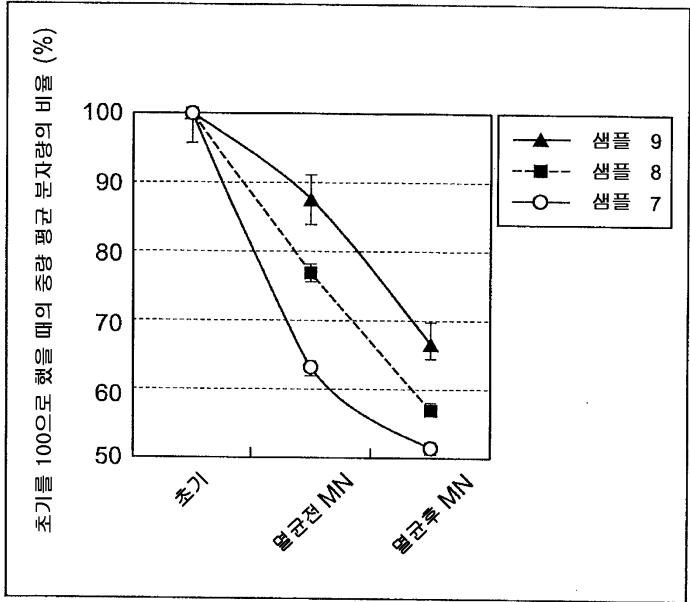
도면1



도면2



도면3



도면4

