

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국

(43) 국제공개일
2014년 12월 24일 (24.12.2014)



(10) 국제공개번호
WO 2014/204176 A1

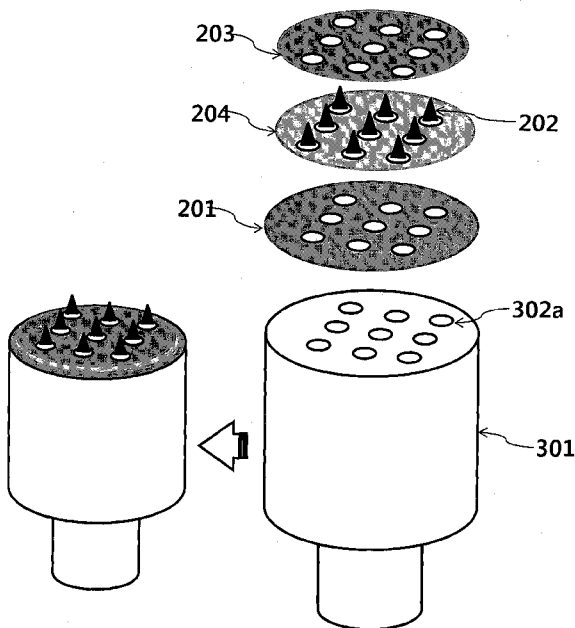
- (51) 국제특허분류: A61M 37/00 (2006.01)
- (21) 국제출원번호: PCT/KR2014/005310
- (22) 국제출원일: 2014년 6월 17일 (17.06.2014)
- (25) 출원언어: 한국어
- (26) 공개언어: 한국어
- (30) 우선권정보: 10-2013-0069102 2013년 6월 17일 (17.06.2013) KR
- (71) 출원인: 연세대학교 산학협력단 (INDUSTRY-ACADEMIC COOPERATION FOUNDATION, YONSEI UNIVERSITY) [KR/KR]; 120-752 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). 라샤얀 (FAKHRAEI LAHIJI, Shayan); 121-917 서울시 마포구 모래내로 9길 6 월드컵아이파크아파트 101동 1703호, Seoul (KR).
- (74) 대리인: 양부현 (YANG, Boo-Hyun); 151-832 서울시 관악구 남부순환로 1922 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, IR, IS, JP, KE, KG, 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, SA, 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.
- (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),

[다음 쪽 계속]

(54) Title: PAINLESS AND PATCHLESS SHOOTING MICROSTRUCTURE

(54) 발명의 명칭 : 무고통 및 무패치의 슈팅 마이크로구조체

도 3



(57) Abstract: The present invention relates to a painless and patchless shooting microstructure, and a microstructure shooting device. According to the present invention, it is possible to inject a microstructure into the skin within the time of less than one second, and the inconvenience of waiting for the decomposition of a microstructure and removing a patch are completely overcome. A patch-type conventional technology has a problem wherein it is difficult to be applied to a region having hair, but the present invention completely overcomes this problem. According to the present invention, it is possible to precisely control the permeation depth of a microstructure into the skin by controlling discharge power.

(57) 요약서: 본 발명은 무고통 및 무패치의 슈팅 마이크로구조체 및 마이크로구조체 슈팅 디바이스에 관한 것이다. 본 발명에 따르면, 1초 미만의 시간으로 마이크로구조체를 피부 내로 투입시킬 수 있고, 마이크로구조체의 분해를 기다리고 패치를 제거하는 불편함이 완벽하게 극복된다. 패치 방식의 종래기술은 체모가 있는 부위에 적용하기 어려운 문제가 있는데, 본 발명은 이러한 문제점을 완벽하게 극복한다. 본 발명에 따르면, 배출력을 조절함으로써 마이크로구조체의 피부 내 투과 깊이를 정교하게 조절할 수 있다.

WO 2014/204176 A1

OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG). **공개:**

— 국제조사보고서와 함께 (조약 제 21 조(3))

【명세서】

【발명의 명칭】

무고통 및 무패치의 슈팅 마이크로구조체

【기술분야】

5 본 특허출원은 2013년 06월 17일에 대한민국 특허청에 제출된 대한민국 특허출원 제 10-2013-0069102 호에 대하여 우선권을 주장하며, 상기 특허출원의 개시 사항은 본 명세서에 참조로서 삽입된다.

 본 발명은 무고통 및 무패치의 슈팅 마이크로구조체에 관한 것이다.

10 **【배경기술】**

 질병의 치료를 위한 수많은 약물 및 치료제 등이 개발 되었지만 약물을 신체 내로 전달함에 있어서, 생물학적 장벽(biological barrier, 예를 들어, 피부, 구강점막 및 뇌-혈관 장벽 등) 통과 문제 및 약물 전달의 효율 문제는 여전히 개선되어야 할 점으로 남아 있다.

15 약물은 일반적으로 정제제형 또는 캡슐제형으로 경구투여 되지만, 수많은 약물들이 위장관에서 소화 또는 흡수되거나 간의 기전에 의하여 소실되는 등의 이유로 상기와 같은 투여 방법만으로는 유효하게 전달될 수 없다. 게다가, 몇몇 약물들은 장의 점막을 통과하여 유효하게 확산될 수 없다. 또한 환자의 순응도 역시 문제가 된다(예를 들어, 특정 간격으로

20 약물을 복용해야 하거나, 약을 복용할 수 없는 중환자의 경우 등).

 약물전달에 있어서 또 다른 일반적인 기술은 종래의 주사바늘(needle)을 이용하는 것이다. 이 방법은 경구 투여에 비하여 효과적인 반면에, 주사부위에서의 통증 수반 및 피부의 국부적 손상, 출혈 및 주사부위에서의 질병 감염 등을 야기하는 문제점이 있다.

25 상기와 같은 문제점들을 해결하기 위하여, 마이크로 니들(microneedle)을 포함하는 여러 가지 마이크로 구조체들이 개발 되었다. 현재까지 개발된 마이크로 니들은 주로 생체 내 약물 전달, 채혈, 체내 분석물질 검출 등에 사용되어 왔다. 마이크로 니들은 기존의 니들과 달리 무통증의 피부 관통과 무외상을 특징으로 하며, 무통증 피부 관통은 최소

30 침예성을 위한 상단부(top) 직경이 중요하다. 또한, 마이크로 니들은 피부 중 가장 강력한 장애물인 10-20 μm 의 각질층(stratum corneum)을

관통하여야 하므로, 충분한 물리적 경도를 가질 것이 요구된다. 또한, 모세혈관까지 도달함으로써 약물 전달의 효율성을 높이기 위한 적정 길이도 고려되어야 한다.

한편, 마이크로니들을 피부 내로 투입하는 데 있어서, 다수의 마이크로니들을 포함하는 패치 형태로 제작되는 경우가 많다. 그러나, 패치 형태로 마이크로니들을 피부에 적용하는 경우, 마이크로니들이 분해(dissolve)할 때 까지(약 2시간 정도 소요) 기다리고 그 이후에 패치를 제거하는 불편함이 있다. 또한, 패치 형태의 마이크로니들은 체모가 있는 부위에 적용하는 데 한계가 있다. 또한, 어떤 사람은 패치에 있는 점착성물질에 대하여 알러지 반응을 일으키는 경우도 상당히 있다.

본 발명의 DMNs (Dissolving microneedles)은 고분자 중합에 의한 마이크로니들이며, 이들의 매트릭스(matrix) 내에 약물이 포함되어(encapsulated) 있다. DMNs의 피부 삽입은 중합체 화합물의 분해를 촉매하고, 그 결과 전체적 또는 국소적으로 약물이 전달된다. 피하주사와 달리, DMNs는 생체적합하고 생물학적 위험 물질을 생산하지 않는다(3,20). 또한, DMNs는 피하주사에 의한 면역화와 비교하여 보다 용량-효율적이다(21-23). 최근, DMNs 적용을 위하여 패치가 널리 이용되고 있지만, 피부의 탄력성 등과 관련한 변수가 많아 약물 전달 효율이 낮고, DMNs도 피부 내로 완전히 삽입되지 못한다(17,24,25). 더욱이, 패치에 사용되는 화합물은 피부에 여러 가지 염증 또는 알러지 반응을 일으키고, 관절 부위 또는 모(hair)가 있는 피부에 사용되는 경우 지속적인 접촉이 어렵다는 단점이 있으며, 환자들은 약물이 모두 분해될 때까지 장시간 기다려야 한다(26).

최근 DMN-매개 약물 전달과 관련하여 종래의 문제점을 해결하기 위한 다양한 방법들이 고안되었으나(20, 24, 27, 28), 이들은 DMNs의 일반적인 전달 효율을 개선하는데 초점을 맞추고 있으며, DMN 패치의 불완전한 삽입과 관련한 근본적인 문제 해결에 대해서는 언급하고 있지 않다.

따라서, 상술한 종래기술들의 문제점들을 해결할 수 있는 신규한 마이크로구조체에 대한 요구는 지속되고 있다.

30

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.

5 **【발명의 내용】**

【해결하려는 과제】

본 발명자들은 마이크로구조체를 고통 없이 그리고 패치에 대한 필요 없이 객체(subject)의 피부에 투입하는 방법을 개발하고자 예의 연구 노력하였다. 그 결과, 본 발명자들은 최초로 슈팅 마이크로구조체 기술을 정립하였고, 이 기술을 이용하는 경우에는 무고통으로 패치에 대한 필요 없이 크게 개선된 편의성으로 마이크로구조체를 객체의 피부에 투입할 수 있음을 확인함으로써, 본 발명을 완성하였다.

따라서, 본 발명의 목적은 슈팅(shooting) 마이크로구조체를 제공하는 데 있다.

15 본 발명의 다른 목적은 마이크로구조체 슈팅 디바이스를 제공하는 데 있다.

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

20

【과제의 해결 수단】

본 발명은 슈팅(shooting) 마이크로구조체 및 마이크로구조체 슈팅 디바이스를 제공한다.

25 본 발명자들은 마이크로구조체를 고통 없이 그리고 패치에 대한 필요 없이 객체(subject)의 피부에 투입하는 방법을 개발하고자 예의 연구 노력한 결과, 최초로 슈팅 마이크로구조체 기술을 정립하였고, 이 기술을 이용하는 경우에는 무고통으로 패치에 대한 필요 없이 크게 개선된 편의성으로 마이크로구조체를 객체의 피부에 투입할 수 있음을 확인하였다.

30

슈팅 마이크로구조체

본 발명의 슈팅 마이크로구조체는 크게 두 가지 형태로 나눌 수

있다:

1. 주층 상에 형성된 마이크로구조체를 포함하는 슈팅 마이크로구조체

본 발명의 일 양태에 따르면, 본 발명은 다음을 포함하는 슈팅(shooting) 마이크로구조체를 제공한다:

(a) 마이크로구조체를 지지하며 동공(hole)이 형성되어 있는 주층(main layer); 및

(b) 상기 주층의 동공의 인접면(immediately adjacent plane)에 의해 지지를 받아 상기 주층 상에(on the main layer) 형성되어 있는 마이크로구조체.

본 발명의 일 양태의 슈팅 마이크로구조체(10)는 기본적으로 주층(101) 및 이 주층 상(101b)에 형성된 마이크로구조체(102)로 이루어져 있다(참조: 도 1a). 이하, 상기 일 양태의 슈팅 마이크로구조체를 "슈팅 마이크로구조체 I"이라 한다.

지지층으로서의 상기 주층(101)은 마이크로구조체(102)가 형성될 수 있는 지지면을 제공한다. 마이크로구조체(102)를 피부내로 투입시킬 때, 주층(101)의 동공(101a)은 마이크로구조체(102)가 주층(101)으로부터 용이하게 분리되도록 하며, 또한 배출력이 마이크로구조체의 하단부에 전달되도록 한다.

2. 기저층 상에 형성된 마이크로구조체를 포함하는 슈팅 마이크로구조체

본 발명의 다른 양태에 따르면, 본 발명은 다음을 포함하는 슈팅(shooting) 마이크로구조체를 제공한다:

(a) 마이크로구조체를 지지하며 동공(hole)이 형성되어 있는 주층(main layer);

(b) 상기 주층 상에 위치하며 상기 마이크로구조체의 형성(fabrication)이 이루어지는 기저층(base layer); 및

(c) 상기 기저층 상에(on the base layer) 형성되어 있는 마이크로구조체.

본 발명의 다른 양태의 슈팅 마이크로구조체(20)는 기본적으로

주층(201), 기저층(204) 및 상기 기저층 상(204b)에 형성된 마이크로구조체(202)로 이루어져 있다. 이하, 상기 다른 양태의 슈팅 마이크로구조체를 "슈팅 마이크로구조체 II"라 한다.

본 발명의 일 구현예에 따르면, 기저층(204)은 동공(204a)이
 5 형성되어 있으며, 마이크로구조체는 상기 기저층의 동공(204a)의 인접면(immediately adjacent plane)에 의해 지지를 받아 기저층 상에 형성된다. 동공은 마이크로구조체(예컨대, 마이크로니들)가 형성되는 면적과 비슷하거나 또는 더 작게 제작될 수 있다. 즉, 동공의 면적 또는 크기는 마이크로구조체, 기저층, 또는 주층의 재질에 따라 적정 크기로
 10 조절할 수 있다. 상기 마이크로구조체, 기저층, 또는 주층의 재료가 폴리머인 경우, 폴리머의 물리적 화학적 성질(예컨대, 점도, 표면장력, 온도에 따른 물성 변화 등)에 따라 동공의 크기를 조절하여야 한다. 한편, 기저층(204)은 동공(204a)이 없는 형태로도 제작가능하다(도 20 참조). 동공이 없는 경우 이동성 필러의 피부 내 삽입으로 인해 기저층이
 15 마이크로구조체와 함께 피부 내로 투입될 수 있다. 이 경우 기저층은 생체적합성 물질로서 생분해성 물질 또는 약제학적 조성물을 포함하는 생분해성 물질일 수 있다.

지지층으로서의 상기 기저층(204)은 마이크로구조체(202)가 형성될 수 있는 지지면을 제공한다. 마이크로구조체(202)를 피부내로 투입시킬 때,
 20 주층(201)의 동공(201a) 및/또는 기저층(204)의 동공(204a)은 마이크로구조체(202)가 기저층(204)으로부터 용이하게 분리되도록 한다. 주층(201)의 동공(201a) 및/또는 기저층(204)의 동공(204a)은 배출력이 마이크로구조체의 하단부에 전달되도록 한다.

슈팅 마이크로구조체 I과 비교하여 슈팅 마이크로구조체 II은
 25 기저층(204)을 추가적으로 포함한다. 상기 기저층(204)은 주층(101, 201)보다 더 강력하게 마이크로구조체와 결합할 수 있으며, 마이크로구조체의 형성을 보다 용이하게 해 준다.

상기 슈팅 마이크로구조체 I 및 슈팅 마이크로구조체 II에 대하여
 30 상세하게 설명하면 다음과 같다:

본 발명의 슈팅 마이크로구조체는 마이크로구조체를 지지하는

지지층(슈팅 마이크로구조체 I에서는 주층, 슈팅 마이크로구조체 II에서는
 기저층)으로부터 분리되어 마이크로구조체만 피부내로 용이하게 투입될 수
 있도록 한 마이크로구조체이다. 예를 들어, 마이크로구조체가 형성된
 지지층에 힘을 인가한 경우, 상기 힘은 마이크로구조체를 지지층으로부터
 5 분리시키고 또한 상기 분리된 마이크로구조체가 운동에너지를 갖도록 하여,
 결국 마이크로구조체가 피부내로 투입될 수 있도록 한다. 이러한
 작동원리를 갖는 마이크로구조체를 본 명세서에서는 “슈팅
 마이크로구조체”라 하며, 이 슈팅 마이크로구조체는 본 발명자들이 최초로
 제시한 것이다. 본 발명에서 마이크로구조체의 일 예시로서
 10 마이크로니들(microneedle)을 사용하였다.

슈팅 마이크로구조체 I에서, 마이크로구조체(102)는 지지층으로서의
 주층(101)의 동공(101a)의 인접면(immediately adjacent plane)에 의해
 지지를 받아 주층(101)의 표면(101b)에 형성된다.

예를 들어, 점성이 있는 생체적합성 중합체를 주층의 동공(101a)에
 15 스포팅 하면, 스포트는 동공의 지름보다 대부분 그 지름이 크다. 만일,
 스포트가 동공의 지름보다 작은 경우에도 스포트는 점성이 있기 때문에, 동공의
 인접 안쪽면(내측면)에 부착될 수 있다. 이 스포트를 인장시키면 주층(101)의
 동공(101a)의 인접면(동공의 인접 외측면 및 동공의 내측면을 모두
 포함함)에 의해 지지를 받아 주층(101) 상에 마이크로구조체를 형성시킬 수
 20 있다.

상기 스포트의 인장은 다양한 방식으로 할 수 있으며, 예를 들어 본
 발명자의 선행 특허인 대한민국 특허 제0793615호에 기재된 방식과 같이
 돌출부가 있는 프레임을 스포트에 접촉시킨 후 상향 드로잉하여
 마이크로구조체를 형성시킬 수 있다. 또한, 본 발명자의 선행 특허출원인
 25 대한민국 특허출원 제2013-0019247호에 기재된 방식과 같이 상기 스포트에
 음압을 인가하여 마이크로구조체를 형성시킬 수 있으며, 본 발명자의 선행
 특허출원인 대한민국 특허출원 제2013-0050462호(국내우선권 주장출원
 제2014-0053423호)에 기재된 방식과 같이 점성조성물에 원심력을
 인가(apply)시켜 상기 점성조성물의 인장(extension)을 유도하여
 30 마이크로구조체를 형성시킬 수 있다.

슈팅 마이크로구조체 II는 크게 두 가지 방식으로 제작될 수 있다:

첫 번째 방식은, 기저층(204)에 동공이 없는 경우에, 기저층(204)의 표면에 점성의 생체적합성 중합체 코팅하거나 스팟팅 한다. 이어, 점성의 생체적합성 중합체를 본 발명자의 선행 특허인 대한민국 특허 제0793615호에 기재된 방식 및 대한민국 특허출원 제2013-0019247호에
5 기재된 방식과 같이 인장하여 마이크로구조체를 형성한다.

두 번째 방식은, 기저층(204)에 동공(204a)이 있는 경우로서, 마이크로구조체(202)는 지지층으로서의 기저층(204)의 동공(204a)의 인접면에 의해 지지를 받아 기저층(204)의 표면(204b)에 형성된다. 예를 들어, 점성이 있는 생체적합성 중합체를 기저층의 동공(204a)에 스팟팅
10 하면, 스팟은 동공의 지름보다 대부분 그 지름이 크다. 만일, 스팟이 동공의 지름보다 작은 경우에도 스팟은 점성이 있기 때문에, 동공의 인접 안쪽면에 부착될 수 있다. 이 스팟을 인장시키면 기저층(204)의 동공(204a)의 인접면에 의해 지지를 받아 기저층(204) 상에 마이크로구조체를 형성시킬 수 있다. 상기 스팟의 인장은 다양한 방식으로
15 할 수 있으며, 예를 들어 본 발명자의 선행 특허인 대한민국 특허 제0793615호에 기재된 방식 및 대한민국 특허출원 제2013-0019247호에 기재된 방식과 같이 실시할 수 있다.

본 발명의 일 구현예에 따르면, 슈팅 마이크로구조체는 동공(103a, 203a)이 형성되어 있는 보호층(protection layer, 103, 203)을 추가적으로 포함하며, 상기 보호층의 동공(103a, 203a)은 상기 마이크로구조체(102, 202)의 하단부 직경보다 큰 직경을 가지며 상기 마이크로구조체(102, 202)의 외연을 둘러싸 상기 마이크로구조체(102, 202)를 보호한다. 또한, 보호층(103, 203)은 마이크로니들이 분리되어 슈팅될 때, 마이크로니들만
25 슈팅되도록 하고 마이크로니들의 하단부에 결합되어 있는 기저층 또는 주층의 부분들은 슈팅되지 않고 그대로 있도록 한다.

본 발명의 일 구현예에 따르면, 마이크로구조체(102, 202)는 상기 주층의 동공(101a, 201a)을 통하여 상기 마이크로구조체(102, 202)의 하단부에 전달되는 배출력(pushing pressure)에 의해 상기 주층(101, 201) 또는 상기 기저층(204)으로부터 분리되어 슈팅된다.
30

본 명세서에서 마이크로구조체를 언급하면서 사용되는 용어 “슈팅”은

마이크로구조체가 주층(101, 201) 또는 기저층(204)으로부터 분리되어 전방으로 운동(moving forward)하는 것을 의미한다.

주층의 동공(101a, 201a)을 통하여 배출력이 마이크로구조체(102, 202)의 하단부에 인가되면 마이크로구조체(102, 202)는, 일반 기판에
5 결합되어 있는 마이크로구조체보다 결합력이 약하기 때문에, 비교적 용이하게 주층(101, 201) 또는 기저층(204)으로부터 분리되어 슈팅된다.

배출력은 마이크로구조체(102, 202)를 주층(101, 201) 또는 기저층(204)으로부터 분리시켜 전방 운동하도록 하는 것이면 어떠한 것도 포함한다. 배출력은 다양한 방식으로 발생 및 인가될 수 있으며, 예를 들어
10 공기 또는 물체(article, 예컨대 bar)를 이용하여 배출력을 발생 또는 인가할 수 있다.

배출력을 슈팅 마이크로구조체에 인가하는 구체적인 수단은 도 2에 도시되어 있다. 도 2의 슈팅 디바이스(30)는 복수의 동공(302a)이 형성되어 있고, 슈팅 마이크로구조체를 수용하는 상단부(302); 및 배출력을 복수의
15 동공(302a)으로 전달하며 상기 복수의 동공과 연통(openly connected)된 배출력 채널을 포함하는 몸통부(301)를 포함한다. 배출력이 복수의 동공(302a)을 통하여 마이크로구조체의 하단부에 전달되면 마이크로구조체가 주층(101, 201) 또는 기저층(204)으로부터 분리되어 슈팅된다. 슈팅 디바이스에 대한 설명은 아래에서 상세하게 하기로 한다.

20 마이크로구조체를 제조하기 위하여 본 발명에서 이용되는 물질은 점성조성물이다. 본 명세서에서 용어 “점성조성물”은 형상 변화가 되어 마이크로구조체를 형성할 수 있는 능력을 갖는 조성물을 의미한다.

이러한 점성조성물의 점성은 조성물에 포함되는 물질의 종류, 농도, 온도 또는 증점제의 첨가 등에 따라 다양하게 변화시킬 수 있으며, 본
25 발명의 목적에 적합하게 조절할 수 있다. 점성조성물의 점성은 점성물질의 고유한 점성에 의해 조절할 수 있으며, 또한 점성조성물에 추가의 증점제(viscosity modifying agent)를 사용하여 조절할 수도 있다.

예를 들어, 당업계에서 통상적으로 이용되는 증점제, 예컨대 히알루론산과 그의 염, 폴리비닐피롤리돈, 셀룰로오스 폴리머(cellulose
30 polymer), 텍스트란, 젤라틴, 글리세린, 폴리에틸렌글리콜, 폴리소르베이트, 프로필렌글리콜, 포비돈, 카보머(carbomer), 가티검(gum ghatti), 구아검,

5 글루코만난, 글루코사민, 담마검(dammer resin), 렌넷카제인(rennet casein), 로커스트콩검(locust bean gum), 미소섬유상셀룰로오스(microfibrillated cellulose), 사일리움씨드검(psyllium seed gum), 잔탄검, 아라비노갈락탄(arabino galactan), 아라비아검, 알긴산, 젤라틴, 젤란검(gellan gum), 카라기난, 카라야검(karaya gum), 커드란(curdlan), 키토산, 키틴, 타라검(tara gum), 타마린드검(tamarind gum), 트라가칸스검(tragacanth gum), 퍼셀레란(furcelleran), 펙틴(pectin) 또는 풀루란(pullulan)과 같은

10 증점제를 마이크로구조체의 주성분, 예컨대 생체적합성 물질을 포함하는 조성물에 첨가하여 점성을 본 발명에 적합하게 조절할 수 있다. 바람직하게는, 본 발명에서 이용되는 점성조성물은 200000 cSt 이하의 점성을 나타낸다.

본 발명의 일 구현예에 따르면, 본 발명에서 이용되는 점성조성물은 생체적합성 또는 생분해성 물질을 포함한다. 본 명세서에서 용어

15 “생체적합성 물질”은 실질적으로 인체에 독성이 없고 화학적으로 불활성이며 면역원성이 없는 물질을 의미한다. 본 명세서에서 용어 “생분해성 물질”은 생체 내에서 체액 또는 미생물 등에 의해서 분해될 수 있는 물질을 의미한다.

본 발명의 일 구현예에 따르면, 본 발명에서 이용되는 점성조성물은

20 히알루론산과 그의 염, 폴리비닐피롤리돈, 셀룰로오스 폴리머(예컨대, 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스, 하이드록시알킬 셀룰로오스, 하이드록시에틸 셀룰로오스, 하이드록시프로필 셀룰로오스, 에틸 하이드록시에틸 셀룰로오스, 알킬셀룰로오스 및 카르복시메틸셀룰로오스), 덱스트란, 젤라틴, 글리세린, 폴리에틸렌글리콜, 폴리소르베이트,

25 프로필렌글리콜, 포비돈, 카보머(carbomer), 가티검(gum ghatti), 구아검, 글루코만난, 글루코사민, 담마검(dammer resin), 렌넷카제인(rennet casein), 로커스트콩검(locust bean gum), 미소섬유상셀룰로오스(microfibrillated cellulose), 사일리움씨드검(psyllium seed gum), 잔탄검, 아라비노갈락탄(arabino galactan), 아라비아검, 알긴산, 젤라틴, 젤란검(gellan gum), 카라기난,

30 카라야검(karaya gum), 커드란(curdlan), 키토산, 키틴, 타라검(tara gum),

타마린드검(tamarind gum), 트라가칸스검(tragacanth gum), 퍼셀레란(furcelleran), 펙틴(pectin) 또는 풀루란(pullulan)을 포함한다.

선택적으로, 상기 점성조성물은 주성분으로서 생체적합성 및/또는 생분해성 물질을 포함할 수 있다.

- 5 본 발명에서 이용될 수 있는 생체적합성 및/또는 생분해성 물질은, 예를 들어 폴리에스테르, 폴리하이드록시알카노에이트(PHAs), 폴리(α -하이드록시엑시드), 폴리(β -하이드록시엑시드), 폴리(3-하이드록시부티레이트-co-발러레이트; PHBV), 폴리(3-하이드록시프로피리오네이트; PHP), 폴리(3-하이드록시헥사노에이트; PHH),
- 10 폴리(4-하이드록시엑시드), 폴리(4-하이드록시부티레이트), 폴리(4-하이드록시발러레이트), 폴리(4-하이드록시헥사노에이트), 폴리(에스테르아마이드), 폴리카프로락톤, 폴리락타이드, 폴리글리코라이드, 폴리(락타이드-co-글리코라이드; PLGA), 폴리디옥사논, 폴리오르토에스테르, 폴리에테르에스테르, 폴리엔하이드라이드, 폴리(글리콜산-co-트리메틸렌
- 15 카보네이트), 폴리포스포에스테르, 폴리포스포에스테르 우레탄, 폴리(아미노산), 폴리사이아노아크릴레이트, 폴리(트리메틸렌 카보네이트), 폴리(이미노카보네이트), 폴리(타이로신 카보네이트), 폴리카보네이트, 폴리(타이로신 아릴레이트), 폴리알킬렌 옥살레이트, 폴리포스파젠스, PHA-PEG, 에틸렌 비닐 알코올 코폴리머(EVOH), 폴리우레탄, 실리콘,
- 20 폴리에스테르, 폴리올레핀, 폴리이소부틸렌과 에틸렌-알파올레핀 공중합체, 스틸렌-이소부틸렌-스티렌 트리블록 공중합체, 아크릴 중합체 및 공중합체, 비닐 할라이드 중합체 및 공중합체, 폴리비닐 클로라이드, 폴리비닐 에테르, 폴리비닐 메틸 에테르, 폴리비닐리덴 할라이드, 폴리비닐리덴 플루오라이드, 폴리비닐리덴 클로라이드, 폴리플루오로알켄, 폴리퍼플루오로알켄,
- 25 폴리아크릴로니트릴, 폴리비닐 케톤, 폴리비닐 아로마틱스, 폴리스틸렌, 폴리비닐 에스테르, 폴리비닐 아세테이트, 에틸렌-메틸 메타크릴레이트 공중합체, 아크릴로니트릴-스티렌 공중합체, ABS 수지와 에틸렌-비닐 아세테이트 공중합체, 폴리아마이드, 알키드 수지, 폴리옥시메틸렌, 폴리이미드, 폴리에테르, 폴리아크릴레이트, 폴리메타크릴레이트,
- 30 폴리아크릴산-co-말레산, 키토산, 덱스트란, 셀룰로오스, 헤파린, 히알루론산, 알기네이트, 이눌린, 녹말 또는 글리코젠이고, 바람직하게는

폴리에스테르, 폴리하이드록시알카노에이트(PHAs), 폴리(α -
 하이드록시엑시드), 폴리(β -하이드록시엑시드), 폴리(3-
 하이드록시부티레이트-co-발러레이트; PHBV), 폴리(3-
 하이드록시프로프리오네이트; PHP), 폴리(3-하이드록시헥사노에이트; PHH),
 5 폴리(4-하이드록시엑시드), 폴리(4-하이드록시부티레이트), 폴리(4-
 하이드록시발러레이트), 폴리(4-하이드록시헥사노에이트),
 폴리(에스테르아마이드), 폴리카프로락톤, 폴리락타이드, 폴리글리코라이드,
 폴리(락타이드-co-글리코라이드; PLGA), 폴리디옥사논, 폴리오르토에스테르,
 폴리에테르에스테르, 폴리엔하이드라이드, 폴리(글리콜산-co-트리메틸렌
 10 카보네이트), 폴리포스포에스테르, 폴리포스포에스테르 우레탄,
 폴리(아미노산), 폴리사이아노아크릴레이트, 폴리(트리메틸렌 카보네이트),
 폴리(이미노카보네이트), 폴리(타이로신 카보네이트), 폴리카보네이트,
 폴리(타이로신 아릴레이트), 폴리알킬렌 옥살레이트, 폴리포스파젠스, PHA-
 PEG, 키토산, 텍스트란, 셀룰로오스, 헤파린, 히알루론산, 알기네이트,
 15 이눌린, 녹말 또는 글리코젠이다.

본 발명의 일 구현예에 따르면, 본 발명에서 이용되는 점성조성물은
 적합한 용매에 용해되어 점성을 나타낸다. 한편, 점성을 나타내는 물질들
 중에는 열에 의한 용융된 경우에 점성을 나타내는 것도 있다. 점성물질을
 용해하여 점성조성물을 제조하는 데 이용되는 용매는 특별하게 제한되지
 20 않으며, 물, 탄소수 1-4의 무수 또는 함수 저급 알코올, 아세톤, 에틸
 아세테이트, 클로로포름, 1,3-부틸렌글리콜, 헥산, 디에틸에테르 또는
 부틸아세테이트가 용매로 이용될 수 있다.

본 발명의 일 구현예에 따르면, 마이크로구조체(102, 202)는 약물을
 추가적으로 포함한다. 본 발명의 마이크로구조체의 주요한 용도 중 하나는
 25 마이크로니들이며, 이는 경피투여를 목적으로 한다. 따라서, 점성조성물을
 준비하는 과정에서 생체적합성 물질에 약물을 혼합하여 준비한다.

본 발명에서 이용될 수 있는 약물은 특별하게 제한되지 않는다. 예를
 들어, 상기 약물은 화학약물, 단백질 의약, 펩타이드 의약, 유전자 치료용
 핵산 분자, 나노입자, 기능성화장품 유효성분 및 미용 성분 등을 포함한다.

본 발명에 이용될 수 있는 약물은 예를 들어, 항염증제, 진통제,
 30 항관절염제, 진경제, 항우울증제, 항정신병약물, 신경안정제, 항불안제,

5 마약길항제, 항과킨스질환 약물, 콜린성 아고니스트, 항암제, 항혈관신생억제제, 면역억제제, 항바이러스제, 항생제, 식욕억제제, 진통제, 항콜린제, 항히스타민제, 항편두통제, 호르몬제, 관상혈관, 뇌혈관 또는 말초혈관 확장제, 피임약, 항혈전제, 이노제, 항고혈압제, 심혈관질환 치료제, 미용성분(예컨대, 주름개선제, 피부노화 억제제 및 피부미백제) 등을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다.

10 본 발명의 일 구현예에 따르면, 본 발명에 따른 마이크로구조체(102, 202)의 제조과정은 비가열 조건(non-heating treatment), 실온 또는 실온 이하의 저온(예컨대, 5-20℃)에서 실시된다. 따라서, 본 발명에 이용되는 약물이 단백질 의약, 펩타이드 의약, 유전자 치료용 핵산 분자 등과 같이 열에 약한 약물이더라도 본 발명에 다르게 되면 상기 약물을 포함하는 마이크로구조체의 제조가 가능하다.

15 본 발명의 마이크로구조체(102, 202)에 내포되는 단백질/펩타이드 의약은 특별하게 제한되지 않으며, 호르몬, 호르몬 유사체, 효소, 효소저해제, 신호전달단백질 또는 그 일부분, 항체 또는 그 일부분, 단쇄항체, 결합단백질 또는 그 결합도메인, 항원, 부착단백질, 구조단백질, 조절단백질, 독소단백질, 사이토카인, 전사조절 인자 , 혈액 응고 인자 및 백신 등을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 보다 상세하게는, 상기 단백질/펩타이드 의약은 인슐린, IGF-1(insulin-like growth factor 1), 20 성장호르몬, 에리쓰로포이에틴, G-CSFs (granulocyte-colony stimulating factors), GM-CSFs (granulocyte/macrophage-colony stimulating factors), 인터페론 알파, 인터페론 베타, 인터페론 감마, 인터루킨-1 알파 및 베타, 인터루킨-3, 인터루킨-4, 인터루킨-6, 인터루킨-2, EGFs (epidermal growth factors), 칼시토닌(calcitonin), ACTH (adrenocorticotropic hormone), 25 TNF (tumor necrosis factor), 아토비스반(atobisban), 부세레린(buserelin), 세트로렉릭스(cetrorelix), 데스로레린(deslorelin), 데스모프레신(desmopressin), 디노르핀 A (dynorphin A) (1-13), 엘카토닌(elcatonin), 엘레이도신(eleidosin), 엠티피바타이드(eptifibatide), GHRH-II(growth hormone releasing 30 hormone-II), 고나도레린(gonadorelin), 고세레린(goserelin), 히스트레린(histrelin), 류프로레린(leuprorelin), 라이프레신(lypressin),

옥트레오타이드(octreotide), 옥시토신(oxytocin), 피트레신(pitressin),
 세크레틴(secretin), 신칼라이드(sincalide), 테르리프레신(terlipressin),
 티모펜틴(thymopentin), 티모신(thymosine) α1,
 트리프트레린(triptorelin), 마이발리루딘(bivalirudin),
 5 카르베토신(carbetocin), 사이클로스포린, 엑세딘(exedine),
 란레오타이드(lanreotide), LHRH (luteinizing hormone-releasing hormone),
 나파레린(nafarelin), 부갑상선 호르몬, 프람린타이드(pramlintide), T-20
 (enfuvirtide), 타이말파신(thymalfasin) 및 지코노타이드를 포함한다.

본 발명의 일 구현예에 따르면, 마이크로구조체(102, 202)는 에너지
 10 저장부를 추가적으로 포함한다. 이 경우 마이크로구조체(102, 202)는
 열에너지, 빛에너지, 전기에너지 등과 같은 에너지 형태를 전송 또는
 전달하기 위한 용도로 이용될 수 있다. 예를 들어, 광역동
 치료(photodynamic therapy)에 있어서 마이크로구조체(102, 202)는 광이
 직접적으로 조직에 작용할 수 있도록 하거나 또는 광감응성(light-
 15 sensitive) 분자와 같은 매개체에 광이 작용하도록, 신체내의 특정부위에
 광을 유도하는 데 이용될 수 있다.

본 발명에서의 마이크로구조체는 다양한 형태일 수 있으며, 예를
 들어 마이크로니들, 마이크로블레이드, 마이크로나이프, 마이크로파이버,
 마이크로스파이크, 마이크로프로브, 마이크로발브(microbarb),
 20 마이크로어레이 또는 마이크로전극일 수 있다.

본 발명에서의 마이크로구조체는 다양한 디멘전을 가질 수 있다.
 예를 들어, 본 발명에서의 마이크로구조체는 상단부(tip) 직경 1-500 μm,
 2-300 μm 또는 5-100 μm이며, 유효길이 100-10,000 μm, 200-10,000 μm,
 300-8,000 μm 또는 500-2,000 μm를 갖는다. 본 명세서에서 사용되는 용어
 25 마이크로구조체의 “상단부”는 최소직경을 갖는 마이크로구조체의 일
 말단부를 의미한다. 본 명세서에서 사용된 용어 “유효길이”는
 마이크로구조체의 상단부로부터 지지체 표면까지의 수직 길이를 의미한다.
 본 명세서에서 사용된 용어 “하단부”는 최대직경을 갖는 마이크로구조체의
 일 말단부를 의미한다. 예를 들어, 본 발명에서의 마이크로구조체의 하단부
 30 직경 50-1,000 μm이며, 유효길이 100-10,000 μm를 갖는다.

본 발명의 슈팅 마이크로구조체에서 주층(101, 201)은 다양한 물질로

제작할 수 있다. 예를 들어, 주층(101, 201)은 폴리머, 유기화학 물질, 금속, 세라믹, 반도체 등의 물질로 제작할 수 있다. 일 구현예에 따르면, 주층(101, 201)은 금속으로 제작된다. 주층이 금속으로 제작된 경우, 주층은 자성에 의해 슈팅 마이크로구조체에 결합될 수 있다. 주층(101, 201)의 두께는 특별하게 제한되지 않으며, 예를 들어 0.001-10 mm, 0.01-1 mm, 0.08-0.5 mm, 0.08-0.2 mm 또는 0.09-0.15 mm이다.

본 발명의 슈팅 마이크로구조체에서 기저층(204)은 다양한 물질로 제작할 수 있다. 본 발명의 일 구현예에 따르면, 기저층(204)은 점성 조성물로 제작된다. 기저층(204)에서 이용될 수 있는 점성 조성물은 상기 마이크로구조체의 제작에 이용되는 점성 조성물 및 생체적합성 물질을 참조하여 설명될 수 있다. 기저층은 마이크로구조체와 동일한 물질 또는 상이한 물질을 이용하여 제작할 수 있다. 기저층(204)의 두께는 특별하게 제한되지 않으며, 예를 들어 0.1-1000 μm , 1-100 μm , 1-50 μm 또는 1-10 μm 이다.

본 발명의 슈팅 마이크로구조체에서 보호층(103, 203)은 다양한 물질로 제작할 수 있다. 예를 들어, 보호층(103, 203)은 폴리머, 유기화학 물질, 금속, 세라믹, 반도체 등의 물질로 제작할 수 있다. 일 구현예에 따르면, 보호층(101, 201)은 금속으로 제작된다. 보호층이 금속으로 제작된 경우, 보호층은 자성에 의해 슈팅 마이크로구조체에 결합될 수 있다. 보호층의 두께는 마이크로니들의 길이에 의존적이기 때문에 보호층(103, 203)의 두께는 특별하게 제한되지 않으며, 예를 들어 마이크로니들의 길이가 100-1000 μm 일 경우, 보호층의 두께는 100-1000 μm 이다.

본 발명의 슈팅 마이크로구조체에서 주층, 기저층 및 보호층에 형성되는 동공의 크기는 특별하게 제한되지 않는다. 예를 들어 동공의 직경은 10-5000 μm , 100-4000 μm , 500-4000 μm , 800-4000 μm , 800-3000 μm , 900-2000 μm 또는 900-1500 μm 이다. 동공은 다양한 방법으로 도입될 수 있으며, 예를 들어 레이저 커팅 디바이스를 이용하여 도입될 수 있다.

본 발명의 일 구현예에 따르면, 슈팅 마이크로구조체 I에서, 주층의 동공(101a)은 복수의 동공이다. 본 발명의 일 구현예에 따르면, 슈팅 마이크로구조체 II에서, 주층의 동공(201a) 및 기저층의 동공(204a)은 복수의 동공이다.

이러한 복수의 동공은 슈팅 마이크로구조체가 복수의 마이크로구조체로 이루어져 있는 경우에 적합하다.

본 발명의 일 구현예에 따르면, 복수의 주층 동공 및 기저층 동공은 서로 대응되는 위치에 형성되어 있다. 일 구현예에 따르면, 복수의 주층 동공, 기저층 동공 및 보호층의 동공은 서로 대응되는 위치에 형성되어 있다. 일 구현예에 따르면, 복수의 주층 동공, 기저층 동공, 보호층의 동공 및 슈팅 디바이스의 동공은 서로 대응되는 위치에 형성되어 있다. 이러한 대응되는 위치에 형성된 복수의 동공들을 통하여, 배출력이 마이크로구조체 하단부에 인가되어 마이크로구조체가 슈팅된다.

본 발명의 일 구현예에 따르면, 복수의 주층 동공(101a, 201a)은 마이크로구조체(102, 202)의 하단부의 직경과 동일한 직경을 갖는다(참조: 도 4a).

본 발명의 일 구현예에 따르면, 복수의 주층 동공(101a, 201a)은 마이크로구조체(102, 202)의 하단부의 직경보다 작은 직경을 갖는다(참조: 도 4b). 이 경우에 있어서, 본 발명의 슈팅 마이크로구조체는 주층 상에 마이크로구조체를 직접 형성시키는데 유리(favorable)하다.

본 발명의 일 구현예에 따르면, 복수의 주층 동공(101a, 201a)은 상기 마이크로구조체(102, 202)의 하단부의 직경보다 큰 직경을 갖는다(참조: 도 4c). 이 경우에 있어서, 마이크로구조체 제작을 위하여 주층 동공(101a, 201a)을 충전하고 마이크로구조체를 형성시키고, 그리고 나서 상기 충진을 제거하는 것이 바람직하다.

본 발명의 일 구현예에 따르면, 복수의 기저층 동공(204a)은 주층 동공(201a)보다 큰 직경을 갖는다. 다른 구현예에 따르면, 복수의 기저층 동공(204a)은 복수의 주층 동공(201a)과 동일한 직경을 갖는다. 일 구현예에 따르면, 복수의 기저층 동공(204a)은 복수의 주층 동공(201a)보다 작은 직경을 갖는다.

본 발명의 일 구현예에 따르면, 마이크로구조체의 형성이 이루어지는 기저층의 부위는 기저층의 다른 부위보다 보다 약한 강도를 갖는다(참조: 도 5). 도 5에 도시된 바와 같이, 이러한 약강 패턴 코팅(weak and strong pattern coating)에 의해 마이크로구조체의 슈팅이 보다 효과적으로 이루어질 수 있다.

한편, 본 발명의 슈팅 마이크로구조체는 상기 주층의 인접면(immediately adjacent plane)에 위치하는 이동성 필러(movable pillar)를 추가적으로 포함할 수 있다. 이동성 필러는 배출력에 의해 주층 및 보호층에 형성된 동공을 통하여 슈팅 마이크로구조체의 외부로
 5 돌출된다(도 22 참조). 이 경우, 이동성 필러는 별도의 지지체를 요구하지 않으며, 최초에 주층의 동공에 약간 삽입된 형태로 제작되며, 별도의 얼라이너(aligner) 또는 본체없이 이동성 필러가 동공 밖으로 돌출될 수 있다.

10 마이크로구조체 슈팅 디바이스 I

본 발명의 다른 양태에 따르면, 본 발명은 (a) 본 발명의 슈팅 마이크로구조체를 수용하는 상단부(top part); 및 (b) 배출력(pushing force)을 상기 슈팅 마이크로구조체에 형성된 동공으로 전달하며 상기 동공과 연통(openly connected) 가능한 몸통부(body part)를 포함하는
 15 마이크로구조체 슈팅(shooting) 디바이스를 제공한다.

본 발명의 마이크로구조체 슈팅(shooting) 디바이스 I은 상술한 본 발명의 슈팅 마이크로구조체를 이용한 것으로서, 이 둘 사이에 공통된 내용은 본 명세서의 과도한 복잡성을 피하기 위하여, 그 기재 생략한다.

본 발명의 슈팅 디바이스는 상술한 본 발명의 슈팅 마이크로구조체를
 20 슈팅하는데 적합하도록 안출된 것으로서, 본 명세서에서 마이크로랜서(microlancer)와 동일한 의미로서 사용된다(참조: 도 2, 도 3 및 도 10 참조).

본 발명의 마이크로구조체 슈팅 디바이스는 패치없이(patch-less) 또는 니들없이(needle-less) 약물을 피부 내로 직접적으로 전달할 수 있는
 25 시스템으로서, 미세 이동성 필러(movable pillar)을 통하여 힘(force)을 가함으로써 피부 내로 고속으로(high-speed) 대상 약물을 침투시킬 수 있다.

최근 마이크로니들 어레이(microneedle array)를 패치(patch)와 결합시켜 사용하는 형태가 있었으나, 이러한 패치 또한 피부의 모(hair) 유무 및 양, 피부의 탄력성 등 다양한 요인에 의해 영향을 받아
 30 마이크로니들 어레이가 피부 내에 완전히 삽입될 수 없었다. 이에 착안하여 본 발명자들은 환자들이 자가-투여가능한 마이크로니들을 포함한

마이크로구조체 슈팅 디바이스[또는 마이크로랜서(microlancer)]를 고안하였고, 본 발명의 마이크로구조체 슈팅 디바이스에 의해서 대상 약물의 전달 효율이 100% 가까이 달성될 수 있음을 확인하였다.

본 발명의 마이크로구조체 슈팅 디바이스를 사용하는 경우, 피부 타입과 모(hair) 유무에 관계없이 마이크로니들을 원하고자 하는 깊이 범위까지 정확히 삽입할 수 있다. Franz 확산 셀 시험에서는 약물 전달 효율이 $97 \pm 3\%$ 로서, $56 \pm 5\%$ 인 대조군과는 큰 차이가 있었다(실시예 2 참조). 또한, 본 발명에서는 당뇨 유발 마우스에 본 발명의 마이크로랜서를 적용한 경우 패치를 사용한 경우보다 약 40% 이상 약물전달에 효과적임을 확인하였다.

본 명세서에서 용어 “마이크로랜서(Microlancer)는 패치없이 자가-투여가능한 DMN 전달 시스템을 의미한다. 본 발명의 마이크로랜서는 약물-로딩된 DMNs를 패치를 사용하지 않고 최소 침습으로 피부에 투입할 수 있으며, 이러한 본 발명의 마이크로랜서는 종래 분사 주입기(jet injector)가 해결하지 못한 근본적인 문제점을 해결하였다.

본 발명의 DMNs (Dissolving microneedles)은 일정 배열의 어레이(array)로 제작될 수 있다(도 1c 참조).

이하 본 발명의 마이크로구조체 슈팅 디바이스 I에 대하여 상세하게 설명한다:

슈팅 디바이스(30)의 상단부(302)에는 슈팅 마이크로구조체에 형성된 동공과 연통(openly connected) 가능한 동공(302a)이 형성될 수 있으며, 이는 배출력을 마이크로구조체(102, 202)의 하단부로 전달되도록 한다. 상기 동공(302a)은 복수의 동공일 수 있다.

본 발명의 일 구현예에 따르면, 본 발명에서 이용되는 배출력은 다양한 력(force)에 의한 압을 포함하며, 물리적 압력(physical pressure) 또는 화학적 압력(chemical pressure)을 포함한다. 예컨대, 물리적 압력(physical pressure)은 공기에 의한 압력, 기계적 힘(mechanical force)에 의한 압력, 탄성에 의한 압력 및 인간에 의한 물리적 힘(finger force)을 포함하며 이에 한정되지는 않는다. 화학적 압력은 화학반응, 화합물 첨가에 의한 온도, 부피, 점도, 표면장력, 농도 또는 화학구조의

변화에 따른 압력을 포함하며 이에 한정되지는 않는다.

슈팅 디바이스(30)는 배출력을 동공(302a)으로 전달하며 동공과 연통된 배출력 채널을 포함한다. 배출력 채널은 도 2에서 도시되어 있지 않지만, 몸통부(301)의 내부에 위치하며, 배출력 발생 수단(예컨대, 공기압 발생수단)으로부터 발생된 배출력이 복수의 동공에 전달되는 통로(passage) 역할을 한다.

슈팅 디바이스(30)는 배출력 발생 수단과 슈팅 디바이스를 연결하는 연결부(303)를 추가적으로 포함한다. 상기 연결부(303)는 도 2에서와 같이 슈팅 디바이스 외부에 형성될 수도 있고, 슈팅 디바이스의 내부에 형성될 수도 있다.

슈팅 디바이스(30)는 배출력 채널에 배출력을 인가하는 배출력 발생수단을 추가적으로 포함한다. 도 10은 슈팅 디바이스의 내부에 배출력 발생수단이 삽입된 형태를 나타내고, 도 11에서는 배출력 발생수단(403a, 403b, 403c 및 404)의 하부에 연결부(410, 411)가 형성되어 있고 마이크로구조체가 연결부의 하부에 연결된 것을 볼 수 있다. 즉, 물리력을 발생시키는 스프링(spring), 버튼(button), 스위치 등을 이용하여 배출력을 발생시킬 수 있다.

본 발명의 일 구현예에 따르면, 스프링(403a, 403b 및 403c), 버튼(404), 연결관(410 및 411) 및 보조관(409)를 이용하여 마이크로구조체에 배출력을 인가한다. 스프링은 1개의 주입스프링(403a) 및 2개의 압출스프링(403b 및 403c)으로 구성되고; 연결관(410 및 411)은 주입스프링(403a)과 압출스프링(403b)를 연결하며, 연결관(410)에는 핀(405)이 삽입될 수 있는 핀홀(410a)이 형성되어 있고; 연결관(411)의 말단에는 슈팅 마이크로구조체가 결합되고; 보조관(409)의 내부에는 주입스프링(403a)이 위치하고, 보조관의 외부에는 압출스프링(403c)이 위치하며, 보조관에는 핀(405)이 이동할 수 있는 경사(slope)가 형성되어 있다.

핀(405)은 보조관(409)에 형성된 경사(409a) 및 연결관(410)에 형성된 핀홀(410a)을 모두 가로질러 통과하도록 삽입된다. 따라서, 슈팅 디바이스에 압력을 가하기 전 주입스프링(403a)은 약간 수축된 상태로 존재한다.

일단 버튼(404)에 압력을 가하면, 주입스프링(403a) 및 압출스프링(403c)은 수축하고, 핀(405)은 보조관의 경사(409a)를 따라 상(上) 방향, 즉 버튼(404) 방향으로 점점 이동하게 된다. 일정 하중이상의 힘이 가해지면, 핀은 경사를 탈출하여 하(下) 방향으로 빠르게 이동하고, 이와 동시에 주입스프링이 원래 형태로 회복되면서 연결관(410 및 411)에 하(下) 방향의 압력을 가하게 되고, 연결관에 연결된 마이크로구조체는 피부 내로 삽입된다. 디바이스의 외부에서 관찰하면, 힘이 가해지는 동안 핀은 홈(402a)의 측방향으로 이동하고, 핀이 경사를 탈출하는 순간은 홈(402a)의 하 방향으로 이동하는 것으로 보인다. 주입과정이 끝난 후, 버튼(404)에 가한 압력을 제거하면, 2개의 압출 스프링(extractor spring)(403b, 403c)이 원래 상태로 회복되면서 필러는 디바이스의 본체(402) 내부로 되돌아간다.

한편, 슈팅 디바이스(30)에 의해 배출력이 슈팅 마이크로구조체를 슈팅하는 방식은 크게 세 가지로 나눌 수 있다:

첫 번째 방식에 따르면(참조: 도 6a 및 도 6b), 배출력 발생수단에 의해 발생된 배출력이 슈팅 디바이스(30)의 상단부(302)에 있는 복수의 동공(302a)을 통하여 마이크로구조체(102, 202)의 하단부로 전달되며, 이에 의해 마이크로구조체(102, 202)가 슈팅된다. 공기압을 조절함으로써, 마이크로구조체의 슈팅 속도(또는 운동에너지)가 조절되어 마이크로구조체(102, 202)의 피부 내 관통 깊이를 조절할 수 있다.

두 번째 방식은 이동성 필러(movable pillar)를 이용한다(참조: 도 7a 및 도 7b). 동공(302a)으로 입출입이 가능한 이동성 필러를 전방향으로 이동시키면, 배출력이 마이크로구조체(102, 202)의 하단부로 전달되며, 이에 의해 마이크로구조체(102, 202)가 슈팅된다. 필러의 이동속도를 조절함으로써, 마이크로구조체의 슈팅 속도(또는 운동에너지)가 조절되어 마이크로구조체(102, 202)의 피부 내 관통 깊이를 조절할 수 있다. 마이크로구조체(102, 202)를 피부 내로 관통시킨 다음, 필러를 다시 제 위치로 후퇴시킨다.

본 발명의 일 구현예에 따르면, 슈팅 디바이스(30)는 배출력 채널 내에 위치하는 이동성 필러를 추가적으로 포함하며, 상기 이동성 필러는

배출력에 의해 동공(302a)을 통하여 상단부(302)보다 더 높은 높이로
돌출된다.

세 번째 방식은 상기 첫 번째 및 두 번째 방식의 조합이다(참조: 도
8a 및 도 8b). 이 경우, 동공형(hollow type)의 이동성 필러를 이용한다.
5 동공(302a)으로 입출입이 가능한 동공형 이동성 필러를 전방향으로
이동시키면, 배출력이 마이크로구조체(102, 202)의 하단부로 전달되며,
이에 의해 마이크로구조체(102, 202)가 슈팅된다. 이어, 필러의 동공을
통하여 공기압을 인가하면 마이크로구조체(102, 202)가 피부 내 더 깊은
10 의한 배출력을 동시에 인가하여 마이크로구조체(102, 202)가 피부 내로
관통되도록 할 수도 있다. 필러의 이동속도 및 공기압을 조절함으로써,
마이크로구조체(102, 202)의 피부 내 관통 깊이를 조절할 수 있다.

본 발명의 일 구현예에 따르면, 이동성 필러는 동공을 갖는
동공형(hollow type)이고 상기 동공을 통하여 배출력이 슈팅
15 마이크로구조체(102, 202)의 하단부에 전달된다.

본 발명의 일 구현예에 따르면, 본 발명의 디바이스(30)는 상기
몸통부 내에 장착가능하며 상기 이동성 필러의 배출 높이를 조절하는
스페이서(spacer)를 추가적으로 포함할 수 있다.

본 발명의 일 구현예에 따르면, 본 발명의 디바이스(30)는 이동성
20 필러의 이동 경로를 제공하는 얼라이너(aligner)를 추가적으로 포함할 수
있다.

본 발명의 일 구현예에 따르면, 본 발명의 디바이스(30)는
상단부(302) 상에(on the top part) 상기 슈팅 마이크로구조체(10, 20)를
추가적으로 포함한다.

25

마이크로구조체 슈팅 디바이스 II

본 발명의 다른 양태에 따르면, 본 발명은 본 발명의 슈팅
마이크로구조체와 결합 가능하고, 상기 슈팅 마이크로구조체의 주층(main
layer) 또는 기저층(base layer)에 형성된 동공(hole)에 대하여
30 배출력(pushing force)을 전달하여, 상기 주층 또는 상기 기저층 상에
형성된 마이크로구조체가 배출력에 의해 상기 주층 또는 상기

기저층으로부터 분리되어 슈팅되도록 하는 마이크로구조체 슈팅(shooting) 디바이스로서, 상기 디바이스는 (a) 상기 동공과 연통(openly connected)되어 있는 중공형 몸체; (b) 상기 중공형 몸체 내에 위치하며 상기 마이크로구조체에 배출력을 인가하는 배출력 발생수단; (c) 상기 중공형 몸체 내에 위치하며 상기 이동성 필러는 상기 배출력에 의해 상기 동공을 통하여 상기 디바이스의 외부로 돌출되는 이동성 필러(movable pillar)를 포함하는 것을 특징으로 하는 마이크로구조체 슈팅(shooting) 디바이스를 제공한다.

본 발명의 마이크로구조체 슈팅(shooting) 디바이스 II는 상술한 본 발명의 슈팅 마이크로구조체 및 마이크로구조체 슈팅 디바이스 I의 작동원리를 이용한 것으로서, 이들 사이에 공통된 내용은 본 명세서의 과도한 복잡성을 피하기 위하여, 그 기재를 생략한다.

본 발명의 일 구현예에 따르면, 본 발명의 디바이스에서 주층 또는 기저층의 동공은 복수의(plural) 동공이다.

동공을 통하여 이동성 필러(movable pillar)를 이동시키는 배출력은 물리적 압력(physical pressure) 또는 화학적 압력(chemical pressure)이다. 이의 예시는 상술한 바와 같다.

본 발명의 일 구현예에 따르면, 본 발명의 디바이스는 상기 몸체의 내부 또는 외부에 탈착가능하며 상기 이동성 필러의 배출 높이를 조절하는 스페이스(spacer)를 추가적으로 포함할 수 있다.

본 발명의 일 구현예에 따르면, 본 발명의 디바이스는 상기 디바이스의 내부 또는 외부에 탈착가능하며 상기 이동성 필러의 이동 경로를 제공하는 얼라이너(aligner)를 추가적으로 포함할 수 있다.

본 발명의 디바이스는 상기 디바이스의 내부 또는 외부에 본 발명의 슈팅 마이크로구조체가 결합된 형태일 수 있다.

마이크로구조체 슈팅 디바이스 III

본 발명의 다른 양태에 따르면, 본 발명은 다음을 포함하는 마이크로구조체 슈팅(shooting) 디바이스를 제공한다:

(a) 하기 (i) 또는 (ii)의 구성을 포함하는 슈팅(shooting) 마이크로구조체로서, (i) (i-1) 마이크로구조체를 지지하며 동공(hole)이

형성되어 있는 주층(main layer), 및 (i-2) 상기 주층의 동공의 인접면(immediately adjacent plane)에 의해 지지를 받아 상기 주층 상에(on the main layer) 형성되어 있는 마이크로구조체를 포함하는 슈팅 마이크로구조체, 또는 (ii) (ii-1) 마이크로구조체를 지지하며 동공(hole)이 형성되어 있는 주층(main layer), (ii-2) 상기 주층 상에 위치하며 상기 마이크로구조체의 형성(fabrication)이 이루어지는 기저층(base layer), 및 (ii-3) 상기 기저층 상에(on the base layer) 형성되어 있는 마이크로구조체를 포함하는 슈팅 마이크로구조체; 및

(b) 상기 슈팅 마이크로구조체와 결합 가능하고, 상기 슈팅 마이크로구조체의 주층 또는 기저층에 형성된 동공에 대하여 배출력(pushing force)을 전달하는 본체(body part).

본 발명의 마이크로구조체 슈팅(shooting) 디바이스 III은 상술한 본 발명의 슈팅 마이크로구조체 및 마이크로구조체 슈팅 디바이스 I의 작동원리를 이용한 것으로서, 이들 사이에 공통된 내용은 본 명세서의 과도한 복잡성을 피하기 위하여, 그 기재를 생략한다.

본체(body part)는 본 발명의 슈팅 마이크로구조체와 결합 가능하고, 슈팅 마이크로구조체의 주층 또는 기저층에 형성된 동공에 대하여 배출력(pushing force)을 전달한다. 또한 본체는 내부에 슈팅 마이크로구조체를 수용하거나, 또는 외부에 슈팅 마이크로구조체가 탈착 가능할 수 있다.

본 발명의 일 구현예에 따르면, 본 발명의 디바이스에서 슈팅 마이크로구조체의 주층 또는 기저층에 형성된 동공은 복수의(plural) 동공일 수 있다.

본 발명의 일 구현예에 따르면, 본 발명의 디바이스는 상기 본체의 내부에 상기 동공과 연통(openly connected)된 배출력 전달채널을 포함할 수 있다.

본 발명의 일 구현예에 따르면, 본 발명의 디바이스에 적용되는 배출력은 물리적 압력(physical pressure) 또는 화학적 압력(chemical pressure)이다. 이의 예시는 상술한 바와 같다.

본 발명의 일 구현예에 따르면, 본 발명의 디바이스는 배출력을 인가하는 배출력 발생수단을 추가적으로 포함할 수 있다.

본 발명의 디바이스는 상기 본체의 외부 또는 내부에 위치하는 이동성 필러(movable pillar)를 포함하며, 상기 이동성 필러는 상기 배출력에 의해 상기 동공을 통하여 상기 본체의 외부로 돌출된다.

본 발명의 디바이스는 상기 본체 내부 또는 외부에 탈착가능하며
 5 상기 이동성 필러의 배출 높이를 조절하는 스페이서(spacer)를 추가적으로 포함할 수 있으며, 또한 상기 본체 내부 또는 외부에 탈착가능하며 상기 이동성 필러의 이동 경로를 제공하는 얼라이너(aligner)를 추가적으로 포함할 수 있다.

본 발명의 마이크로구조체 슈팅 디바이스는 일회용(single use)으로
 10 제작가능하며, 일회용으로 제작하는 경우에는 디바이스로부터 탈착가능하며 상기 슈팅 마이크로구조체를 외부 환경으로부터 보호하는 차단막(sealer)을 추가적으로 포함한다(도 18 내지 도 21 참조). 이러한 차단막은 본체의 외부 또는 내부에 접착될 수 있으며, 열접착 또는 점성 접착 등에 의해 접착되고 이에 한정되지는 않는다.

도 19 에서와 같이 일회용 마이크로구조체 슈팅 디바이스는 주층,
 15 기저층, 보호층, 마이크로구조체 및 필러를 포함한다. 일회용 시스템에 있는 필러 길이에 따라서 마이크로구조체를 원하는 피부 깊이로 투입할 수 있다. 필러 길이 및 개수에는 특별한 제한이 없으며, 대상 부위, 대상 주입물(예컨대, 약물)의 용량, 대상 주입물의 특징에 따라 다양하게
 20 제작가능하다. 일회용 시스템이므로 사용 후 해당 디바이스는 폐기된다.

일회용 슈팅 디바이스의 제작방법은 다음과 같다:

(a) 보호층, 주층, 필러, 가이드 채널 등 디바이스에 포함되는 구성의 몰드(mold)를 제작한다.

25 (b) 상기 제작된 몰드에 일회용 시스템에 사용되는 물질, 예컨대 PDMS, 플라스틱, 유리, 알루미늄 등을 녹여서 투입한다.

(c) 상기 투입한 물질이 굳으면 몰드에서 분리하여 보호층, 주층, 필러, 기저층, 마이크로구조체, 가이드 채널(예컨대, alignment guide) 및 실러(sealer)를 조립한다.

30 필러의 길이, 개수, 모양 등에는 제한이 없으며 필러가 길수록 피부에 더 깊이 침투된다. 주층은 필러가 구부러지지 않게 하기 위해

디자인되며, 필터의 말단부분이 주층 내에 약간 삽입된 경우, 마이크로구조체가 더 정확하게 분리 될 수 있다. 기저층은 정확한 분리를 위해서 주층과 보호층 사이에 제작에 된다. 도 18에서와 같이 필터에 압력을 가하면, 마이크로구조체만 분리되어 피부로 삽입된다. 기저층은
 5 마이크로구조체와 동일한 물질 또는 다른 물질로 제작할 수 있다. 예컨대, 기저층은 상처 치유에 도움이 되는 혼합물(mixture)로 제작할 수 있다. 한편, 마이크로구조체는 기저층없이 주층 상에도 형성될 수 있다. 보호층은 마이크로 구조체를 외부환경으로부터 보호하는 층으로서, 마이크로구조체가 분리되었을 때 기저층이 함께 분리되지 않도록 고정해 준다. 도 19의 배열
 10 가이드(alignment guide)부는 본체에 형성되거나 보호층에 포함되도록 제작할 수 있다. 도 19에서는 배열 가이드가 보호층과 함께 결합된 형태로 제작된 것을 나타낸다. 배열 가이드는 주층과 같이 필터가 정확하게 동공을 통과하도록 도와주는 역할을 한다. 차단막(Sealing layer)은 마이크로구조체를 외부환경에 의한 오염으로부터 보호하고, 장기간
 15 보관하기 위해 시스템 전체를 차폐하는 역할을 한다.

【발명의 효과】

본 발명의 특징 및 이점을 요약하면 다음과 같다:

(a) 본 발명에 따르면, 무고통 및 무패치(painless and patchless)
 20 방식으로 마이크로구조체를 객체의 피부 내로 투입시킬 수 있다.

(b) 본 발명에 따르면, 종래의 생분해성 약물운반 시스템의 많은 한계점을 극복할 수 있다.

(c) 예를 들어, 종래의 패치-타입 생분해성 마이크로니들 약물운반의 경우, 마이크로니들을 구성하는 물질의 종류에 따라, 마이크로니들을
 25 분해(dissolve)시키는 데 2시간 정도 소요된다. 투여 대상은 마이크로니들이 분해할 때 까지 기다려야 하며, 그 이후에 패치를 제거하여야 한다. 그러나, 본 발명에 따르면, 1초 미만의 시간으로 마이크로구조체를 피부 내로 투입시킬 수 있고, 마이크로구조체의 분해를 기다리고 패치를 제거하는 불편함이 완벽하게 극복된다.

(d) 패치에 있는 접착물질에 대하여 알러지 반응을 나타내는 사람이
 30 꽤 있다. 그러나, 본 발명은 무패치 방식이기 때문에 이러한 문제점을

극복할 수 있다. 상술한 바와 같이, 피부 내로 투입되는 것은 마이크로구조체와 기저층의 매우 작은 일부분이며, 이들은 일반적으로 생체적합성 물질로 이루어져 있어 알러지 반응을 유발하지 않는다.

(e) 패치 방식의 종래기술은 체모가 있는 부위에 적용하기 어려운 문제가 있는데, 본 발명은 이러한 문제점을 완벽하게 극복한다.

(f) 본 발명에 따르면, 배출력을 조절함으로써 마이크로구조체의 피부 내 투과 깊이를 정교하게 조절할 수 있다.

(g) 본 발명은 그 편의성 및 정교함(특히, 마이크로구조체의 피부 내 투과 깊이의 조절) 때문에, 경피 약물 운반시스템의 새로운 장을 열 것이다.

(h) 본 발명에 따르면, 마이크로구조체의 제작 방법에 무관하게, 어떠한(any) 물질로 제작된 어떠한(any) 마이크로구조체도 피부 내 투과시킬 수 있다.

【도면의 간단한 설명】

도 1a는 본 발명의 슈팅 마이크로구조체 I에 대한 모식도이다. 10: 슈팅 마이크로구조체 I, 101: 주층, 101a: 주층의 동공, 101b: 주층의 표면, 102: 마이크로구조체(예컨대, 마이크로니들), 103: 보호층, 103a: 보호층의 동공.

도 1b는 본 발명의 슈팅 마이크로구조체 II에 대한 모식도이다. 20: 슈팅 마이크로구조체 II, 201: 주층, 201a: 주층의 동공, 202: 마이크로구조체(예컨대, 마이크로니들), 203: 보호층, 203a: 보호층의 동공, 204: 기저층, 204a: 기저층의 동공.

도 1c는 본 발명의 슈팅 마이크로구조체에서 형성 가능한 동공 어레이(array)의 다양한 예시를 나타낸다.

도 2는 본 발명의 마이크로구조체 슈팅 디바이스의 모식도이다. 30: 슈팅 디바이스, 301: 몸통부(body part), 302: 상단부(top part), 302a: 상단부 동공, 303: 연결부.

도 3은 슈팅 마이크로구조체 II와 슈팅 디바이스의 결합을 보여주는 모식도이다.

도 4a-4c는 주층의 동공 크기와 마이크로구조체(예컨대, 마이크로니들)의 하단부 직경의 크기에 따른, 마이크로구조체의 슈팅

방식을 보여주는 모식도이다. 도 4a는 주층의 동공 크기가 마이크로구조체의 하단부 직경의 크기와 동일한 경우이고, 도 4b는 주층의 동공 크기가 마이크로구조체의 하단부 직경보다 작은 경우이며, 도 4c는 주층의 동공 크기가 마이크로구조체의 하단부 직경보다 큰 경우이다.

5 도 5는 약강 패턴 코팅(weak and strong pattern coating)이 본 발명에 적용된 구현예를 보여준다. 마이크로구조체의 형성이 이루어지는 기저층의 부위는 기저층의 다른 부위보다 보다 약한 강도를 갖는다.

도 6a 및 도 6b는 본 발명에 있어서 배출력이 마이크로구조체에 전달되는 일 구현예를 보여준다. 배출력 발생수단에 의해 발생된 배출력이
10 슈팅 디바이스의 상단부에 있는 복수의 동공을 통하여 마이크로구조체의 하단부로 전달되며, 이에 의해 마이크로구조체가 슈팅된다.

도 7a 및 도 7b는 본 발명에 있어서 배출력이 마이크로구조체에 전달되는 다른 구현예를 보여준다. 동공으로 입출입이 가능한 이동성
15 필러를 전방향으로 이동시키면, 배출력이 마이크로구조체의 하단부로 전달되며, 이에 의해 마이크로구조체가 슈팅된다.

도 8a 및 8b는 본 발명에 있어서 배출력이 마이크로구조체에 전달되는 또 다른 구현예를 보여준다. 동공으로 입출입이 가능한 동공형
이동성 필러를 전방향으로 이동시키면, 배출력이 마이크로구조체의 하단부로 전달되며, 이에 의해 마이크로구조체가 슈팅된다. 이어, 필러의
20 동공을 통하여 공기압을 인가하면 마이크로구조체가 피부 내 더 깊은 위치로 이동하게 된다. 또는, 필러에 의한 배출력 및 동공을 통한 공기에 의한 배출력을 동시에 인가하여 마이크로구조체가 피부 내로 관통되도록 할 수도 있다.

도 9a 및 도 9b는 본 발명에 있어서 배출력이 마이크로구조체에
25 전달되는 또 다른 구현예를 보여준다. 중공형 니들-유사 구조체를 포함한다. 중공형 니들-유사 구조체는 피부를 관통하며 동공형 이동성 필러는 마이크로구조체를 피부에 관통시킨다. 동공으로 입출입이 가능한 동공형 이동성 필러를 전방향으로 이동시키면, 배출력이 마이크로구조체의 하단부로 전달되며, 이에 의해 마이크로구조체가 슈팅된다. 이어, 필러의
30 동공을 통하여 공기압을 인가하면 마이크로구조체가 피부 내 더 깊은 위치로 이동하게 된다. 또는, 필러에 의한 배출력 및 동공을 통한 공기에

의한 배출력을 동시에 인가하여 마이크로구조체가 피부 내로 관통되도록 할 수도 있다.

도 10은 본 발명의 마이크로랜서의 모식도이다. 40: 슈팅 마이크로랜서, 201: 주층, 202: 마이크로구조체(예컨대, 마이크로니들), 203: 보호층, 204: 기저층, 401: 상단부(top part), 402: 몸통부(body part), 403a: 내부 주입 스프링(inner injecting spring), 403b: 압출 스프링(extracting spring), 403c: 외부 압출 스프링(outer extracting spring), 404: 버튼(botton), 405: 핀(pin), 406: 필러, 407: 스페이서(spacer), 408: 얼라이너(aligner).

도 11은 본 발명의 마이크로랜서 내부 구성의 모식도이다. 403a: 내부 주입 스프링(inner injecting spring), 403b: 압출 스프링(extracting spring), 403c: 외부 압출 스프링(outer extracting spring), 404: 버튼(botton), 406: 필러, 407: 스페이서(spacer), 409: 보조관, 409a: 슬로프(slope), 410: 연결관, 410a: 핀 홀(pin hole), 411: 연결관.

도 12는 본 발명의 마이크로랜서 몸통부(body part)의 모식도이다. 402: 몸통부, 402a: 홈

도 13은 본 발명의 마이크로랜서의 모형 및 이의 작동 방법을 나타낸 모식도이다. a, 마이크로랜서는 필러의 주입 또는 방출에 3개의 스프링을 사용한다. 주입 스프링(injecting spring)은 필러가 디바이스의 외부에 있는 피부까지 도달하도록 힘을 가한다. 반면, 2개의 압출 스프링(extracting springs) 중 하나는 주입 스프링을 둘러싸고 있고(403c), 나머지 하나는 마이크로랜서의 하부에 위치하며(403b), 필러가 몸통부(housing) 내부로 되돌아 오도록 한다. 필러 길이 얼라이너(aligner)(408)는 마이크로니들(DMNs)의 삽입 깊이를 조절한다. b, 마이크로랜서의 상단부(top part)에 포함되는 3×3 DMN 어레이를 나타낸다. 마이크로랜서를 사용함에 있어, 필러는 기저층(base)으로부터 DMN 어레이를 분리하기 위하여 동공(holes)을 통하여 이동한다. 스페이서 블록의 높이 및 수로써 필러의 삽입 깊이를 조절하고, DMNs의 피부 삽입 깊이를 조절할 수 있다. c, DMNs의 물리적 분리에 있어서 동공의 위치 및 필러와의 배열을 나타낸다. DMNs의 하부 너비(width)는 동공보다 아주 약간 크다. 따라서, DMNs는 주층 상에 약하게 접촉한다. CMC 층은 DMNs의 제작을 위한

기반(base)을 제공한다. 또한, 보호층은 주위의 CMC층이 아닌 DMNs만이 주층으로부터 분리되도록 한다. d, 마이크로랜서는 필러를 방출하고 주입 스프링을 통하여 DMNs를 피부로 삽입한다. 이어 필러는 2개의 압출 스프링에 의해 마이크로랜서로 자동적으로 되돌아온다. DMNs는 필러에
 5 부착되지 않으므로, 전체적인 삽입 및 제거과정은 1초 이내에 이루어지고, DMNs는 피부에서 빠르게 용해된다. e, DMNs는 피부에 완전히 삽입되고 빠르게 용해된다.

도 14는 고속 비디오 카메라를 사용하여 20% 폴리아크릴아미드 젤 내로의 삽입 과정을 촬영한 사진을 나타낸 것이다. a, 피부에 50 μm 깊이로
 10 삽입된 DMNs를 나타낸다. 0.5초 내에 완전한 삽입이 이루어 졌으며, 삽입 깊이는 약 650 μm 이다. b, 50 μm 삽입 시와 달리, 2.5 mm 깊이로 삽입g였으며, DMNs는 젤 내에 약 3 mm 정도 삽입되었다. DMNs는 필러에 부착되지 않았으며, 필러가 빠져나오는 순간 즉시 분리가 이루어졌다.

도 15는 마이크로랜서의 정확성 및 재현성을 확인하기 위하여, DMNs
 15 삽입 후 유모 또는 무모 돼지 사체 피부의 현미경 이미지 및 조직학적 시험 결과를 나타낸다. 제작된(fabricated) DMNs의 높이는 600 μm 이다. a, DMNs 주입 전 무모 돼지 사체 피부. b, 600 μm 길이 DMNs의 50- μm 깊이 삽입 결과이다. DMNs는 피부에 650 μm 깊이로 삽입되었다. c, 50 μm 깊이로 삽입된 경우와 비교하여, 100 μm 깊이로 삽입된 DMNs의 기저부(base
 20 area)가 덜 명확하게 관찰되었다. 조직학적 실험에서 DMNs가 피부에 700 μm 깊이로 삽입된 것을 보여준다. d, 300- μm 삽입 깊이로 제작된 DMNs는 피부에 900 μm 깊이로 삽입되었다. DMNs 스팟 어레이는 세 가지 깊이의 삽입 결과 중 가장 희미하게 관찰되었다. e, 유모 피부로 50- μm 깊이로 삽입된 DMNs는 무모 피부로 삽입된 경우와 유사한 결과를 나타내었다. g,
 25 유모 피부로 100 μm 깊이로 삽입된 DMNs는 700 μm 깊이로 침투하였다. h, 유모 피부로 300 μm 깊이로 삽입된 DMNs는 무모 피부로 삽입된 경우와 유사한 결과를 나타내었다. 스케일 바: 현미경 이미지, 2 mm. 스케일 바: 조직학적 이미지, 500 μm .

도 16a 내지 도 16c는 DMNs 패치(흑색, circle marks), 50 μm
 30 마이크로랜서 삽입(청색, triangle marks) 및 100 μm 마이크로랜서 삽입(적색, square marks)의 경우, Franz 확산 셀에서 나타난 인슐린 방출

프로파일을 나타낸다. 도 16a 및 도 16b는 각각 무모(hair-less) 및 유모(hairy) 돼지 사체 피부에서, 50 μm 및 100 μm 마이크로랜서 삽입과 DMN 패치에 의한 인슐린 방출 프로파일을 나타낸 그래프이다. 마이크로랜서의 방출 프로파일은 두 개 그룹에서 일정하게 나타났다. 반면 패치의 프로파일은 무모 피부에서 현저히 낮은 방출 프로파일을 나타내었다. 5 유모 피부에 패치를 삽입하였을 때에는 가장 낮은 프로파일을 나타내었다. 도 16c는 무모(c 참조) 및 유모(d 참조) 피부 상에 적용하기 전(위쪽 패널) 및 2시간 경과 후(아래쪽 패널) 인슐린 로딩된 DMNs를 나타낸다. 패치 상에 인슐린 로딩된 DMNs는 유모 피부에 적용했을 때 더 천천히 용해되었다. e, 10 인슐린-로딩된 DMNs의 3x3 어레이가 마이크로랜서에 장착된 모습을 나타낸다(적용 전: 위쪽 패널, 적용 후: 아래쪽 패널). 마이크로랜서에 의해 DMNs는 CMC 층으로부터 완전히 분리되었다. 스케일 바: c 및 d, 1 mm. 스케일 바: e, 2 mm.

도 17a 내지 도 17c는 당뇨 유발 마우스의 인 비보 이미지 및 DMN 패치, 마이크로랜서 또는 피하주사법을 이용한 적용 후 인슐린 효과를 나타낸다. 도 17a는 면도 전후(a 및 b 참조)의 당뇨 유발 마우스를 나타낸다. 패치(c 참조) 및 마이크로랜서(d 참조)를 이용하여 인슐린 로딩된 DMNs를 적용하였을 때의 모습을 나타낸다. 도 17b는 당뇨 유발 마우스에서 6시간에 걸친 혈장 글루코스 레벨 변화를 나타낸 그래프이다. 20 마이크로랜서-처리 마우스에서 최저 혈장 글루코스 레벨은, 단지 한 시간 차이만 있을 뿐, 피하주사-처리한 마우스와 유사하게 나타났으며, 이는 DMN 폴리머가 용해되는데 시간이 소요되기 때문인 것으로 예상된다. 도 17c는 시간 경과에 따른 각 군에서 마우스의 혈장 인슐린 농도를 나타낸다.

도 18은 본 발명의 일회용 마이크로랜서 및 이의 사용방법을 나타낸 모식도이다. 마이크로랜서는 외부에서 제공되는 물리적인 힘에 의해 작동된다. 25

도 19는 본 발명의 일회용 마이크로랜서의 결합 구조를 나타낸 모식도이다.

도 20은 본 발명의 일회용 마이크로랜서의 상단부에 포함되는 마이크로구조체의 내부 결합 구조를 나타낸 모식도이다. 기저층은 동공(hole)이 있는 형태 또는 없는 형태로 제작할 수 있다. 30

도 21은 본 발명의 일회용 마이크로랜서 및 이의 사용방법을 나타낸 모식도이다. 도 19에서와 달리 마이크로랜서는 공기압에 의해 작동된다.

도 22는 본 발명의 일회용 마이크로랜서 및 이의 사용방법을 나타낸 모식도이다. 다른 일회용 마이크로랜서와 달리 얼라이너(aligner) 또는
5 본체없이 필러가 주층의 동공에 바로 결합되어 있다.

【발명을 실시하기 위한 구체적인 내용】

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

실시예

실시예 1: 슈팅 마이크로니들 구조체의 제작

도 1a 및 1b는 본 발명에 따른 슈팅 마이크로니들 구조체를 나타낸 도면이다. 도 1a 및 1b에 도시된 바와 같이, 주층의 직경 3.5 cm, 보호층 직경 3.5 cm, 동공의 직경의 500 μ m로 동공은 다양한 방법으로 도입될 수 있으며, 이렇게 제작된 생분해성 슈팅 마이크로니들은 두 가지 형태로 제작
20 될 수 있는데, 본 실시예에서는 주층(101) 및 주층 상(101b)에 형성된 마이크로 구조체(슈팅 마이크로 구조체 I)와 기저층(204)에 형성된 마이크로 구조체(슈팅 마이크로 구조체 II)를 제작하였으며, 이어 점성의 생체적합성 중합체를 본 발명자의 선행 특허인 대한민국 특허 제0793615호에 기재된 방식 및 대한민국 특허출원 제2013-0019247호에
25 기재된 방식과 같이 인장하여 마이크로구조체를 형성하였다. 이러한 점성의 생체적합성 중합체를 준비하는 과정에서 생체적합성 물질에 약물을 혼합하여 마이크로구조체에 의해 경피투여가 가능하도록 한다.

도 2 및 도 3은 본 발명에 따른 마이크로구조체 슈팅 기기(30)의 형태와 마이크로구조체와의 결합을 나타낸 도면이다. 도 2에 도시된 바와 같이, 슈팅 기기의 상단부(302a)에 복수의 동공이 형성되어 있고, 슈팅
30 마이크로구조체를 수용하는 상단부(302)가 있으며 상단부(302)에 슈팅 마이크로 구조체를 부착하는 형태로 구성되어있다. 슈팅 기기(30)는 배출력

채널에 배출력을 인가하는 배출력 발생수단을 추가적으로 포함한다. 따라서 배출력 채널을 포함하는 몸통부(301)에 배출력 발생 수단을 주게 되면 배출력을 상기 복수의 동공으로 전달하여 마이크로니들을 구조체로부터 분리, 슈팅되어 피부에 삽입할 수 있도록 제작하였다.

5 도 4a 4b 및 4c에 상세히 기재되어 있는 바와 같이, 본 발명에 따른 생분해성 마이크로구조체의 구조 및 작용은 다음과 같다. 도 4a는 주층의 동공 크기가 마이크로구조체의 하단부 직경의 크기와 동일한 경우이고, 도 4b는 주층의 동공 크기가 마이크로구조체의 하단부 직경보다 작은 경우이고, 도 4c는 주층의 동공 크기가 마이크로구조체의 하단부의 직경보다 작은
10 경우이다.

도 5는 본 발명에 따른 약강 패턴 코팅(Weak and strong pattern coating)이 본 발명에 적용되는 원리를 나타낸 도면이다. 마이크로구조체의 형성이 이루어지는 기저층의 부위는 기저층의 다른 부위보다 약한 강도를 갖도록 제작함으로써 배출력이 마이크로구조체의 하단부에 인가되었을 때,
15 마이크로구조체가 기저층의 약한 부위와 함께 쉽게 분리되어 슈팅 될 수 있도록 제작하였다.

도 6, 7, 8 및 9는 슈팅 마이크로 구조체를 슈팅하는 다양한 방식에 대해 나타내고 있다.

도 6a 내지 6b는 본 발명에 따른 생분해성 슈팅 마이크로니들 기기의 구조 및 작용 방식을 나타낸 도면이다. 도 6에 도시된 바와 같이, 슈팅 마이크로니들 기기는 직경 3.6cm, 구멍(302a)이 다수 뚫린 상단부(302)를 가지고 있으며, 동공과 같은 위치에 슈팅 마이크로구조체(102, 202)의 하단부가 위치하도록 제작하였다. 본 실험에서 동공의 크기는 500 μ m이며, 필터의 직경은 495 μ m 이다. 이는 배출력 발생수단에 의해 발생된 배출력이
25 슈팅 디바이스(30)의 상단부(302)에 있는 복수의 동공(302a)을 통하여 마이크로구조체(102, 202)의 하단부로 전달되며, 이에 의해 마이크로구조체(102, 202)가 슈팅되어 인체 내로 약물전달을 하도록 제작하였다.

도 7a 내지 7b는 본 발명에 따른 생분해성 슈팅 마이크로니들 기기의 구조 및 작용 방식을 나타낸 도면이다. 도 7a에 도시된 구조와 같이 슈팅 디바이스(30)는 배출력 채널 내에 위치하는 이동성 필터를 추가적으로
30

포함한다. 배출력 발생수단에 의해 배출력을 가해 입출입이 가능한 이동성 필터를 전방향으로 이동시킴으로서 마이크로 구조체를 분리, 슈팅하여 피부내로 삽입시켜 인체 내로 약물전달이 가능하도록 제작하였다.

5 도 8a 내지 8b는 본 발명에 따른 생분해성 슈팅 마이크로니들 기기의 또 다른 구조 및 작용 방식을 나타낸 도면이다. 이 방식은 상기 첫 번째 및 두 번째 방식의 조합이며, 도 8a에 도시된 바와 같이 동공형의 이동성 필터를 포함한다. 도 8b는 본 발명에 따른 동공형 이동성 필터를 포함하는 마이크로구조체 기기의 작용을 나타낸 도면이다. 이동성 필터의 동공을 통하여 공기압을 인가하면 상기 동공을 통하여 배출력이 슈팅 마이크로 구조체의 하단부로 전달되고, 이동성 필터에 의해 슈팅 마이크로 구조체(10, 20)에 압력이 가해지면 마이크로구조체가 분리, 슈팅되면서 피부 내 더 깊은 위치로 이동할 수 있게 함으로서 인체 내로 약물전달을 하도록 제작하였다.

15 도 9a 내지 9b는 본 발명에 따른 생분해성 슈팅 마이크로니들 기기의 또 다른 구조 및 작용 방식을 나타낸 도면이다. 도 9에 도시된 바와 같이 이 기기는 상기 도 8a에 도시된 슈팅 마이크로니들 기기와 같이 동공형 이동성 필터를 포함하여 유사하게 제작하였지만, 다른 방식으로 작용하도록 제작하였다. 도 9a는 본 발명에 따른 마이크로구조체가 삽입되어 있는 동공형 이동성 필터를 포함하는 마이크로 구조체 기기를 나타낸 도면이다. 20 도 9b에 상세히 기재되어 있는 바와 같이, 본 발명에 따른 마이크로구조체의 작용은 다음과 같다. 슈팅 마이크로 구조체(10, 20)를 제작할 때, 마이크로구조체(101, 202)를 포함하고 있는 동공형 이동성 필터를 슈팅 마이크로 구조체(10, 20)의 동공에 위치하게 한 후 배출력을 가하면, 배출력이 기저층의 약한 부분을 자극하여 마이크로구조체가 동공형 이동성 필터와 함께 분리, 슈팅되어 피부 탄력성을 저하시키고 피부를 관통시켰다. 후속하여, 마이크로구조체는 동공형 이동성 필터에서 분리되어 인체 내로 약물을 전달할 수 있도록 제작하였다.

실시예 2: 마이크로랜서를 이용한 슈팅 마이크로구조체의 경피 내 주입

30 실험에 이용된 Humalog 인슐린은 Eli Lilly로부터 구입하였다. 저점성 카복실메틸 셀룰로오스(90 kDa) 및 스트렙토조신(N-

(methylnitrosocarbamoyl)- α -D-glucosamine)을 Sigma-Aldrich로부터 구입하였다. 소듐 하이알루로네이트(HA, 39 kDa)를 Soliance로부터 구입하였다. 아크릴아미드 용액(40%), 암모늄 퍼설페이트 및 N,N,N',N'-테트라메틸에틸렌디아민(ReagentPlus, 99% pure)을 Sigma-Aldrich로부터 구입하였다. 트리스 및 소듐 도데실 설페이트(SDS)를 Amresco로부터 구입하였다. Green dye는 Bowon으로부터 구입하였다.

용해성 마이크로니들(dissolving microneedles: DMNs)의 제작. 10% CMC 분말을 증류수 및 0.2 IU의 인슐린과 혼합하여 인슐린-로딩된 점성의 CMC 폴리머를 제조하였다. 인슐린-CMC 용액을 동공(diameter, 500 μ m) 상에 디스펜스하였다. 동공은 자동화된 X, Y 및 Z 스테이지(SHOT mini 100-s, Musashi) 상에서 3 \times 3 어레이로 정렬되어 있다. 이어, 상기 인슐린-CMC 용액을 3 mm/min의 속도로 17초 동안 인장하여, 마이크로니들을 제작하였다. 동공 상에 형성된 DMNs은 600 μ m의 높이 및 10 \pm 5 μ m의 상단부 직경을 갖는다. 동일한 방법을 하이알루론산(HA)의 DMNs을 제작하는데 적용하였다. 간단하게는, HA 분말을 증류수와 혼합하여 점성 용액을 얻고, 0.1% green dye를 HA 폴리머 용액에 첨가한 다음, 이 최종 용액을 이용하여 DMNs을 제작하였다. 이렇게 제작된 DMNs의 기계적 강도는 0.498 \pm 0.020 N으로 측정되었다[Zwick Z0.5 TN; Zwick GmbH & Co].

비디오 이미징. 마이크로랜서를 이용하여, DMNs를 20% 폴리아크롤아미드 젤에 삽입하였다. 고속 비디오 카메라(Phantom V710)를 이용하여 50 μ m 및 2.5 mm DMN 삽입을 기록하였다.

인 비트로 삽입 깊이 측정 실험. Green dye-로딩된 DMNs을 마이크로랜서를 이용하여, 유모 및 무모 돼지 사체 피부 내로의 삽입 깊이를 가시화 하는데 이용하였다. DMNs을 50 μ m, 100 μ m 및 300 μ m의 타겟 깊이로 하여 삽입시켰다. 무모 및 유모 피부에서 달성된 삽입 깊이를 현미경으로 비교하고, 조직학적으로 평가하였다. 분석을 위해, 50 μ m, 100 μ m 및 300 μ m의 삽입의 상기 유모 및 무모의 돼지 사체 피부의 조직 시료를 OCT 화합물에 임베딩하고, 25 μ m 섹션을 얻었다. 섹션을 헤마토자일린으로 염색하고 이어 에오신으로 염색하였다. 염색된 섹션을 알코올로 탈수하고, 자일린으로 클리닝 한 다음 permount에 마운팅

하였다(Fisher Scientific).

인 비트로 인슐린 운반 프로파일링. Franz 확산 셀(Hanson)을 이용하여, 0.2 IU 인슐린 로딩된 DMNs의 돼지 사체 피부에서의 방출 프로파일을 조사하였다. 확산 셀을 7 ml PBS로 채운 다음, 실험 전에 자성 스테러를 이용하여 혼합하였다. 돼지의 등 피부에서 유모(hairy) 및 무모(hairless) 부위를 각각 1 cm³의 크기로 잘라낸 다음, PBS로 채워진 수용부(receptor)에 올려 두었다. 이후, DMNs 패치를 각각의 조각 피부에 삽입하고 피부의 위 쪽에서 빈 도너 챔버(empty donor chamber)로써 압력을 가하였으며, 핀치 클램프를 이용하여 고정시켰다(n = 3). 한편, 마이크로랜서를 이용하여 각각의 피부에 삽입된(50 μm 깊이) DMNs 또한 같은 방법으로 처리하였다(n = 3). 삽입 후 10, 20, 30, 60 및 120분이 경과하였을 때, 수용부로부터 0.5-ml 샘플을 취하여, ELISA 키트(ALPCO)를 이용하여 인슐린 함량을 측정하였다. 11개의 샘플을 취한 후, 각 샘플의 부피는 동량의 버퍼와 교체하였다. 모든 샘플은 분석 전까지 -10°C에서 보관하였다.

인슐린-로딩된(*loaded*) DMN 안전성 연구. 인슐린-로딩된 DMNs를 1 ml of PBS (pH 7.4)에 용해시킨 뒤, 고성능 액체크로마토그래피(UPLC) (ACQUITY UPLC I-Class, Waters)를 이용하여 인슐린을 정량하였다. UPLC 시스템에는 TUV 디텍터 및 2.1×100 mm 컬럼이 사용되었다(Acquity, Waters). 이동상 시스템은 (A) DW 하의 0.1% 트리플루오로아세트산 (TFA) 및 (B) 아세토니트릴 하의 TFA (75:25 ratio)로 구성된다. 컬럼 온도 35°C, 유속 0.250 mL/min로 세팅하였고, 용출물 내의 화합물은 214 nm에서 UV 디텍터로 측정하였다. 표준 검량선은 인슐린 농도 범위 0 IU to 1.5 IU로 설정하였다. DMN 제작 전/후 인슐린 피크 곡선의 넓이(areas)를 비교하였다.

당뇨병 동물 모델. 본 실험에는 웅성 C57BL/6 마우스(7-8주령, OrientBio)를 사용하였다. 동물 실험은 세브란스 병원 윤리위원회의 시험동물의 관리 및 사용에 관한 가이드를 준수하여 수행하였다(참조번호 09-013, 약학대학, 연세대학교, 대한민국). 마우스를 아베르틴(2,2,2-트리브로모에탄올, Sigma-Aldrich)으로 마취시키고, 구연산나트륨 버퍼(pH = 4.5) 하의 스트렙토조토신 50 mg/kg을 정맥 주사하여 당뇨를 유발시켰다. 성공적인 당뇨 유발을 위하여, OneTouch Verio IQ System을 이용하여 모든

마우스의 혈중 글루코스 농도를 측정하였으며, 농도 300 mg/dl 이상임을 확인하였다.

인 비보 전달효율 실험. 당뇨 유발 마우스를 다음과 같이 4 그룹으로 분류하였다: (a) 비처치군(음성 대조군); (b) 피하주사군(0.2 IU, positive control); (c) 패치군(0.2 IU 인슐린 로딩된 DMNs); 및 (d) 마이크로랜서군(0.2 IU 인슐린 로딩된 DMNs) (각 군당 n = 5). 마우스는 실험기간 동안 금식시켰으며, 물은 자유롭게 마시도록 제공하였다. 전기면도기를 사용하여 마우스의 등 부위 털을 제거한 후, 마이크로랜서 또는 피하주사를 통하여 DMN 패치로 0.2 IU 인슐린을 투여하였다. 처치 후 6 시간이 경과하였을 때 꼬리-정맥의 상처부위로부터 한 시간마다 혈액 샘플(0.1 ml)을 채취하였다. 혈액 샘플을 10,000 rpm으로 15분간 원심분리하여 혈장을 분리하였다. 혈청 샘플은 즉시 냉동시켜 분석 전까지 -80°C에서 보관하였다. 글루코스 CII-Test 키트를 이용하여, 각 군에서의 시간 당 혈장 글루코스 레벨을 측정하였다. 혈장 인슐린 농도는 인슐린 ELISA 키트(ALPCO)를 이용하여 측정하였다.

상기 방법을 이용하여 시험한 결과는 다음과 같다:

피부의 표피층 및 진피층에 DMNs (Dissolving microneedles) 가 삽입되도록 하기 위하여, 마이크로랜서(40)를 5-mm 원형 필러(406)의 3×3 어레이 (r = 250 μ m)로 디자인하였다(도 10 및 도 13 참조). 환자의 엄지손가락 압력으로 인한 힘이 본 발명의 마이크로랜서 축을 따라 제공된다. 동시에, 피부에 대해 정확한 배열(alignment)을 유지하기 위하여 스프링(injecting spring)(403a)이 필러 어레이(202, 204)를 206.5 N/m의 일정 하중으로 밀게 된다. 주입과정이 끝난 후, 환자가 엄지손가락 압력을 풀면, 2개의 압출 스프링(extractor spring)(403b, 403c)이 마이크로랜서 몸통부(402)로 필러가 되돌아가도록 한다. DMN 삽입 깊이는 필러 길이 배열시스템(pillar length alignment system)에 의해 조절되며, 각 환자의 피부 조건에 따라 담당 의사가 결정한다. DMN 삽입 깊이는 예컨대 50 μ m, 100 μ m, 300 μ m, 500 μ m, 1 mm, 2 mm 또는 2.5 mm로 할 수 있고; 실질적인 삽입 깊이는 몸통부(body part, housing) 내에 삽입되는 스페이서 블록(407) 높이에 의해 조절된다, 따라서, 본 발명의 마이크로랜서 내 블록

높이 조정에 의해 DMNs의 삽입 깊이가 조절된다(도 10 및 도 13 참조).

마이크로랜서를 생성하는데 어떠한 DMN 제작 방법을 적용하더라도, 본 발명자들은 가장 최근의 방법인 droplet-born air blowing (DAB)(27).
 5 즉, 쉽고 지속적인 DMNs의 물리적 분리가 가능하도록, 원형 동공($r = 252 \mu\text{m}$)을 포함하는 3×3 어레이를 갖도록 높이 $600 \mu\text{m}$ DMNs 및 팁 반경(tip radius) $10 \mu\text{m}$ 으로 제작되었다. 동공 어레이를 카복시메틸 셀룰로오스(CMC)의 얇은 층으로 코팅하여 DMNs 제작의 기반(base)을 마련하였다. 동공 어레이 상의 DMNs를 제작하기 위하여, 각 동공부위를
 10 $2 \times 10^{-3} \text{ cm}^2$ 로 디자인 하였고; 이 부위는 대부분의 DMNs의 바닥 너비 보다 작은 $2.83 \times 10^{-5} \text{ cm}^2$ 이다. 또한, DMNs에 사용된 코팅 혼합물 및 폴리머가 같은 물질로 구성되었기 때문에, CMC 층은 제작이후 천천히 분해되고 코팅된 나머지 부분과 비교하여 점점 얇아진다. 보호층은 주위의 베이스 층 물질이 아닌 DMNs만이 피부에 삽입되도록 한다(도 13의 c 참조). 환자에
 15 의한 마이크로랜서의 사용은 압축된 배열 스프링을 평형 길이가 되도록 회복시키고, 이로 인해 동공을 통해 필러에 힘이 가해지고 결과적으로 DMNs 분리 및 피부 삽입이 이루어진다. 필러는 즉시 압축되고 마이크로랜서 내부로 돌아간다(도 13의 d 참조). DMNs의 삽입은 필러에 의해 이루어지므로, 마이크로랜서는 지속적으로 효율적인 피부 내 삽입이
 20 이루어질 수 있게 한다(도 13의 e 참조). 본 발명자들은 기계적인 파쇄력 시험을 수행하여, DAB-제작된 DMNs에 적용될 수 있는 최대 축 방향 하중을 결정하였다. 최대 축 방향 하중은 약 0.498 N 이었으며, 이는 DMN 피부 삽입을 위해 필요한 최소 침투력의 8배 이상의 힘이다($n = 9$). (25,31)

25 마이크로랜서의 기계적 수행을 시각적으로 확인하기 위하여, 고속카메라를 이용하여 DMNs의 폴리아크릴아미드 젤 내로의 삽입을 촬영하였다. 폴리아크릴아미드 젤은 인간의 피부와 완전히 유사하지는 않지만, 침투 및 피부-유사 성질을 가지고 있는 이유로 실험적으로 널리
 30 사용된다(29,32). DMN 팁의 위치는 현미경 교정 소프트웨어를 이용하여 스틸 사진을 측정함으로써 트래킹(tracking)하였다. 마이크로랜서에 의한 대표적인 조절 깊이로서 표면부($50 \mu\text{m}$) 및 저부(2.5 mm)의 삽입 깊이를

선택하였다. 표면 삽입은 약 0.5초 간 지속되었고; 이 과정에서 DMNs는 0.3초 내에 완전히 젤 내로 삽입되었으며, 필러의 회복은 삽입 후 0.2초만에 완료되었다(도 14의 a 참조). 비록 DMNs가 완전히 삽입되었지만, 젤은 필러에 의해 구멍이 형성되었다(pierced). 이러한 약물 전달과정에서

5 마이크로랜서의 임상 적용이 매우 중요하고, 본 발명의 시스템은 피부 내 DMNs를 고통없이 전달할 수 있다. 이하, 마이크로랜서의 삽입력을 시험하기 위하여, 본 발명자들은 젤 내에 DMNs를 2.5 mm 깊이로 삽입하는 시스템을 준비하였다. DMNs가 더 깊이 삽입되므로, 50 μm 깊이 삽입 시와 달리, 삽입 시간을 0.85초까지 늘여 삽입하였다(도 14의 b 참조).

10

최근까지의 모든 DMN 적용 디바이스는 DMN 패치를 피부에 강하게 고정시키도록 디자인되었다. 그러나 DMNs가 16.4 N/array의 힘으로써 적용됨에도 불구하고, 완전한 삽입이 이루어지지 못하였다. 따라서, 본 발명자들은 피부로의 깊이-조절가능한 DMN 삽입을 가능케 하는

15 마이크로랜서를 디자인하였으며, 이는 피부에 존재하는 모(hair)의 양과 무관하게 50 μm - 2.5 mm 깊이 범위로 삽입 가능하다. 피부로의 삽입 부위를 보다 정확히 시각화하기 위해서, green dye를 히알루론산(HA) DMNs에 로딩하였다. 또한, 실질적인 피부 삽입 깊이와 관련된 대상 피부 삽입 깊이를 확인하기 위하여 조직학적 시험을 수행하였다. 본 발명자들은

20 마이크로랜서의 정확성을 평가하기 위하여 50 μm , 100 μm 및 300 μm 삽입 깊이를 선정하였다. 절단 과정을 위해, 피부를 10% 메틸렌 블루 염료 용액으로 처리하였다. 인간의 피부 대신, 무모 돼지 사체 피부를 이용하였다(도 15의 a 참조). 무모 피부에 50 μm 깊이로 삽입된 DMNs ($h = 600 \mu\text{m}$)가 피부 저부에서(beneath) 명확히 관찰되었다; 이러한 DMNs는

25 평균 $650 \pm 10 \mu\text{m}$ 의 깊이로 삽입되었다(도 15의 b 참조). 피부에 100 μm 깊이로 삽입된 DMNs는 현미경에서 덜 명확하게 관찰되었다. 이러한 조직학적 검사는 DMNs가 피부로 $700 \pm 20 \mu\text{m}$ 침투하였다는 것을 의미한다(도 15의 c 참조). 300 μm 깊이로 삽입된 DMNs는 $900 \pm 35 \mu\text{m}$ 침투하였고, 광학현미경 상에서 가장 희미하게 관찰되었다(도 15의 d 참조).

30 피부 타입 또는 피부 상의 모(hair) 양과 무관한 마이크로랜서의 재현성 및 정확성을 확인하기 위하여, 유모(hairy) 돼지 사체 피부를 이용하여 유사한

실험을 수행하였다(도 15의 e 참조). 피부에 50 μm 깊이로 삽입된 DMNs는 무모(hairless) 피부에 삽입되었을 때와 유사하게 평균 $650 \pm 10 \mu\text{m}$ 깊이로 삽입 스팟을 형성하였다(도 15의 f 참조). 또한 유모 피부에 100 μm 및 300 μm 깊이로 삽입된 DMNs의 조직학적 검사에서 무모(hairless) 5 피부에 삽입한 결과와 유사한 결과가 나타났다(도 15의 c 및 f 참조). 이러한 결과들은 본 발명의 마이크로랜서가 피부 타입 또는 피부 상의 모(hair) 양과 무관하게 삽입 깊이 조절이 가능하다는 것을 증명해 준다. 따라서, 마이크로랜서는 다양한 피부 타입에 효과적으로 적용될 수 있다.

DMN 패치와 마이크로랜서의 약물 방출 효율을 비교하기 위하여, 10 Humalog 인슐린-로딩된 DMN에 의한 수송을 위해 Franz 확산 셀을 준비하였다. Franz 확산 셀은 인체 온도 유사 수용체 및 도너 셀을 사용함으로써 인체의 자연적인 혈액 순환과 유사하게 나타난다. 인슐린(0.2 IU)-로딩된 CMC DMNs를 돼지 사체 피부 1×1 cm 부위에 적용하였다; DMN 패치 및 마이크로랜서의 두 개 DMNs 군을 시험하였다(각 군 당 $n = 3$). 15 피부 조각을 Franz 확산 셀 상에 고정시키고 핀치 클램프로 가압하였다. 10분, 20분, 30분, 60분 및 120분에 수용부로부터 샘플을 채취하고, ELISA 키트를 이용하여 각 샘플에서 인슐린을 정량하였다(각 군 당 $n = 3$). 그 결과, 마이크로랜서 및 DMN 패치의 인슐린 방출 프로파일은 10분 이후 매우 다르게 나타났다. 10분 경과 후, DMN 패치는 전체 인슐린 중 단지 $12 \pm 2\%$ 만이 방출되었지만, 마이크로랜서(깊이 50 μm)는 이미 $46 \pm 1\%$ ($p < 0.0001$)가 방출되었다. 적용 2시간 이후에는, DMN 패치는 전체 인슐린 중 $56 \pm 5\%$ 가 방출되었고, 반면 마이크로랜서는 $92 \pm 2\%$ ($p < 0.0001$)가 방출되었다(도 16a 참조). 유모 피부로의 DMN 삽입 효율을 분석하기 위하여, 유모 피부를 제외한 동일 조건 하의 Franz 확산 셀을 준비하였다. 인슐린 25 방출 파일은 첫 번째 실험과 같은 시간 간격으로 측정하였다. 2시간 경과 후, 마이크로랜서에 의해 삽입된 DMNs의 인슐린 방출 파일은 동일하게 나타났으나, 패치에 의해 삽입된 DMNs는 단지 전체 인슐린 양에서 $26 \pm 2\%$ 만이 방출되었다 ($p = 0.0001$)(도 16b 참조). 이러한 결과들은 본 발명의 마이크로랜서가 DMN 패치와 달리, 같은 레벨의 효율로써 유모 또는 무모 30 피부로의 DMNs 삽입이 가능함을 의미한다.

DMN이 단지 돼지 사체 피부 표면층의 50 μm 깊이에 삽입되었음에도 불구하고, 약물 전달은 약 92% 이루어졌다. 본 발명자들은 나머지 8% 약물은 표면-잔류 약물로 남아 있을 것이라 가정하였다. 따라서, 유모 또는 무모 피부에 DMN을 100 μm 깊이에 삽입하기 위하여 필러를 준비하였다.

5 100 μm 깊이로 삽입된 DMNs의 약물 방출 프로파일은 $97 \pm 3\%$ 에 달했으며, 50 μm 깊이로 삽입된 경우보다 약 5% 증가된 양상을 나타내었다($p < 0.0001$). 이러한 결과들은 단지 50 μm 깊이로 삽입된 DMNs는 100% 방출에 도달할 수 없음을 의미한다; 그러나, 더 깊은 삽입은 더 높은 방출율을 나타낸다.

10

약물 전달 프로파일의 차이점을 연구하기 위하여, 본 발명자들은 적용 2시간 전/후 광학현미경을 이용하여 DMNs의 물리적인 모양을 비교하였다. 패치 상에 올려진 DMNs는 돼지 사체 피부 내로 완전히 삽입되지 못한 것을 관찰하였다. 무모 피부에서, 약 1/3의 DMNs가 패치 상에 그대로 남아 있었다(도 16c의 c 참조). 유모 피부에서, DMNs 소량만이 용해되었으며, 약 70%의 DMNs가 패치 상에 그대로 남아 있었다(도 16c의 d 참조). 패치와 달리, 마이크로랜서의 동공 상에 올려진 DMN는 베이스로부터 완전히 분리되어 성공적으로 피부에 삽입되었다(도 16c의 e 참조). 마이크로랜서의 약물 방출 프로파일은 무모 및 유모 피부에서 동일하게

15 상에 그대로 남아 있었다(도 16c의 c 참조). 유모 피부에서, DMNs 소량만이 용해되었으며, 약 70%의 DMNs가 패치 상에 그대로 남아 있었다(도 16c의 d 참조). 패치와 달리, 마이크로랜서의 동공 상에 올려진 DMN는 베이스로부터 완전히 분리되어 성공적으로 피부에 삽입되었다(도 16c의 e 참조). 마이크로랜서의 약물 방출 프로파일은 무모 및 유모 피부에서 동일하게

20 나타났지만, DMN 패치는 전체 인슐린 중 단지 약 26% - 56%만이 방출되었다. 상기 결과들은 DMN 패치와 비교하였을 때 마이크로랜서가 보다 효율적으로 또 상당한 속도로 인슐린-로딩된 DMN를 완전히 삽입할 수 있음을 알려준다.

20

DMNs에 의해 운반되는 인슐린 효능(potency)을 알아보기 위하여, 고성능 액체크로마토그래피(UPLC)를 이용하여 DMNs 상에

25 피막형성(encapsulation) 전후에 0.2 IU 인슐린의 생물학적 활성을 측정하였다. 그 결과, DMN 탑재된 인슐린의 생물학적 활성이 성공적으로 제공됨을 확인하였다($n = 3$).

25

DMN 패치 및 피하주사(SC) 방법과 마이크로랜서 인 비보 전달 효율을 시험하기 위하여, 당뇨 유발 마우스에 각각의 방법으로 인슐린을 전달한 후,

30

혈중 글루코스 레벨 변화를 측정하였다. 마우스에 당뇨를 유발시키고, 보다
 정확한 비교를 위하여 마우스 피부 중 DMN 적용 부위 부분을 면도하였다(도
 17a의 a 및 b 참조). 0.2 IU 인슐린을 함유하고 있는 가공된(Fabricated)
 DMN 어레이를 패치 또는 본 발명의 마이크로랜서를 이용하여 마우스의
 5 피부에 적용하였다(도 17a의 c 및 d 참조). 피하주사 방법과
 마이크로랜서의 DMN 전달 효율을 비교하기 위하여, 0.2 IU 인슐린을
 마우스에 피하주사하였다. 한편, 마이크로랜서를 이용하여 DMNs를 50 μ m
 깊이로 마우스 피부에 삽입하였다. 각 마우스의 피부에 DMN 패치를 올려
 놓은 뒤 접착테이프로 고정시켰다. 로딩되지 않은 DMNs는 음성 대조군으로
 10 사용하였으며, 마이크로랜서를 이용하여 대조군 마우스의 피부에
 삽입하였다. 각각의 방법으로 인슐린을 투입하고 6시간 경과 후, 당뇨 유발
 마우스의 혈장 글루코스 레벨 변화를 측정하였다(도 17b 참조).
 마이크로랜서를 통해 삽입된 DMNs는 300 mg/dl에서 102 mg/dl로 빠르게
 혈장 글루코스 레벨을 감소시켰다; 또한, 마이크로랜서는 피하주사만큼
 15 효과적인 것으로 나타났고, 진피층 아래로 인슐린을 직접적으로 전달하였다.
 마이크로랜서와 비교하였을 때, 피하주사 후 약 1시간 일찍 최저 혈중
 글루코스 레벨이 나타났으며, 이는 CMC DMN-장착된 인슐린과 관련된 느린
 확산 속도 때문일 것으로 추정된다. 혈장 글루코스 레벨의 정량결과는 최저
 혈장 글루코스 레벨이 197 mg/dl ($p = 0.0001$)로 감소된 것으로 보아 패치
 20 상의 DMNs가 보다 효과적이지 못하다는 것을 나타낸다($p = 0.0001$). 본
 발명자들은 더 낮은 혈장 글루코스 레벨은 아마도 패치에 의한 DMNs의
 불완전한 삽입에 의한 것이라 결론내렸다. 이러한 결과들은 마이크로랜서
 및 패치를 이용한 Franz 확산 셀 실험에서 나타난 약물 방출 프로파일
 결과를 뒷받침해 준다(도 16a 및 도 16b 참조).

25

피부에 대한 인슐린 전달에 관한 DMN의 기능을 시험하기 위하여,
 처치 후 6시간동안 각 마우스의 혈장 인슐린 농도를 측정하였다.
 피하주사군의 혈장 인슐린 농도는 1시간 후 피크를 나타내었으나, DMN
 패치군 및 마이크로랜서군은 처치 후 2시간 후에 피크를 나타내었다(도
 30 17c). 피하주사군의 최대 혈장 인슐린 농도는 156 μ IU/ml이다; 그러나,
 DMN 패치군의 최대 혈장 인슐린 농도는 57 μ IU/ml로 나타났으며, 이는

로딩된 전체 인슐린 양의 36% 정도이다($p = 0.0277$). 마이크로랜서군의 최대 혈장 인슐린 농도는 $124 \mu\text{IU/ml}$ 로서, 로딩된 전체 인슐린 양의 약 80%를 나타내었다. 혈장 인슐린은 대조군에서는 검출되지 않았으며, 시험시간 동안 수치 0에 머물렀다.

5

이러한 결과들은 DMNs가 패치 없이도 효과적으로 적용될 수 있음을 최초로 보여준다. 본 발명자들은 DMN 패치 및 니들없는(needle-less) 주입기의 장점을 조합하여, 신속하고, 자가-투여가능하며, 삽입 깊이를 정확하고 지속적으로 조절할 수 있는 DMN 전달 시스템을 개발하였다. 본 발명의 시스템에서 DMNs은 보다 용량-효과적으로 전달가능하고, 피부의 침습을 최소화하였다. 종래 기술에서 대부분의 DMN 적용 디바이스들은 피부 상의 패치에 지속적인 고압의 힘을 가해야 하고, 이로써 적용 부위에 감염 및/또는 발적(redness) 같은 부작용이 있어 환자들의 불편함이 있었다. 그러나, 본 발명의 마이크로랜서는 필러를 사용하여 DMN을 피부 내로 삽입하므로, 종래의 디바이스와는 달리 피부 접촉 부위를 최소화시켰다.

10

15

마이크로랜서에 의한 삽입의 재현성 및 정확성을 증명하기 위하여, 삽입 깊이를 달리하여 시험하였다. 상술한 DMN 패치 및 다른 제작 기술과 마이크로랜서에 의한 결과를 비교하였을 때, 마이크로랜서가 DMN-기반 약물 전달에 있어 보다 신속하고 효과적일 것이라는 가능성을 나타내었다. 보다 중요한 것은, 환자들이 각자의 처방에 따라 필요한 약물 용량을 조절하여 적용할 수 있으므로, 많은 당뇨 환자들의 삶의 질이 향상된다는 것이다. 따라서, 마이크로랜서는 임상에 광범위하게 적용하기 위하여 DMN 상에 적재된(encapsulated) 어떠한 유형의 약물, 단백질 백신 또는 다른 생분자(biomolecule)라도 삽입할 수 있다. 마이크로랜서의 증가된 DMN 전달 효율 및 최소 침습 효과로 인해, 본 발명의 시스템은 향후 백신 및 약물 전달에 큰 영향을 미칠 것으로 예상된다. 본 발명자들은 최근 최적의 효율성 및 편의성을 제공할 수 있도록 DMN을 이용한 탈모치료 방법에 대하여 연구하고 있다.

20

25

30

참고문헌

1. Sullivan, S.P., N. Murthy, and M.R. Prausnitz, Minimally invasive protein delivery with rapidly dissolving polymer microneedles. *Adv Mater* 20, 933-938 (2008).
2. Prausnitz, M.R., S. Mitragotri, and R. Langer, Current status and
5 future potential of transdermal drug delivery. *Nat Rev Drug Discov* 3, 115-24 (2004).
3. Prausnitz, M.R. and R. Langer, Transdermal drug delivery. *Nat Biotechnol* 26, 1261-8 (2008).
4. Pond, S.M. and T.N. Tozer, First-pass elimination. Basic concepts
10 and clinical consequences. *Clin Pharmacokinet* 9, 1-25 (1984).
5. Park, J.H., M.G. Allen, and M.R. Prausnitz, Biodegradable polymer microneedles: fabrication, mechanics and transdermal drug delivery. *J Control Release* 104, 51-66 (2005).
6. Trim, J.C. and T.S. Elliott, A review of sharps injuries and
15 preventative strategies. *J Hosp Infect* 53, 237-42 (2003).
7. Nir, Y., et al., Fear of injections in young adults: prevalence and associations. *Am J Trop Med Hyg* 68, 341-4 (2003).
8. Simonsen, L., et al., Unsafe injections in the developing world and transmission of bloodborne pathogens: a review. *Bull World Health Organ* 77, 789-800 (1999).
- 20 9. Prausnitz, M.R., Microneedles for transdermal drug delivery. *Adv Drug Deliv Rev* 56, 581-7 (2004).
10. Tuan-Mahmood, T.M., et al., Microneedles for intradermal and transdermal drug delivery. *Eur J Pharm Sci* (2013).
- 25 11. Lee, K. and H. Jung, Drawing lithography for microneedles: a review of fundamentals and biomedical applications. *Biomaterials* 33, 7309-26 (2012).
12. McAllister, D.V., et al., Microfabricated needles for transdermal delivery of macromolecules and nanoparticles: fabrication methods and
30 transport studies. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100, 13755-60 (2003).
13. Kaushik, S., et al., Lack of pain associated with microfabricated microneedles. *Anesth Analg* 92, 502-4 (2001).
14. Mikszta, J.A., et al., Improved genetic immunization via micromechanical disruption of skin-barrier function and targeted
35 epidermal delivery. *Nat Med* 8, 415-9 (2002).
15. Liu, S., et al., The development and characteristics of novel microneedle arrays fabricated from hyaluronic acid, and their application in the transdermal delivery of insulin. *J Control Release* 161, 933-41 (2012).
- 40 16. Lee, K., et al., Drawing lithography: three-dimensional fabrication of an ultrahigh-aspect-ratio microneedle. *Adv Mater* 22, 483-6 (2010).

17. Lee, J.W., et al., Dissolving microneedle patch for transdermal delivery of human growth hormone. *Small* 7, 531-9 (2011).
18. Lee, K., C.Y. Lee, and H. Jung, Dissolving microneedles for transdermal drug administration prepared by stepwise controlled drawing of maltose. *Biomaterials* 32, 3134-40 (2011).
- 5 19. Lee, J.W., J.H. Park, and M.R. Prausnitz, Dissolving microneedles for transdermal drug delivery. *Biomaterials* 29, 2113-24 (2008).
20. Chu, L.Y. and M.R. Prausnitz, Separable arrowhead microneedles. *J Control Release* 149, 242-9 (2011).
- 10 21. Chen, X., et al., Improving the reach of vaccines to low-resource regions, with a needle-free vaccine delivery device and long-term thermostabilization. *J Control Release* 152, 349-55 (2011).
22. Van Damme, P., et al., Safety and efficacy of a novel microneedle device for dose sparing intradermal influenza vaccination in healthy adults. *Vaccine* 27, 454-9 (2009).
- 15 23. van der Maaden, K., W. Jiskoot, and J. Bouwstra, Microneedle technologies for (trans)dermal drug and vaccine delivery. *J Control Release* 161, 645-55 (2012).
24. Chen, M.C., et al., Fully embeddable chitosan microneedles as a sustained release depot for intradermal vaccination. *Biomaterials* 34, 3077-86 (2013).
- 20 25. Sullivan, S.P., et al., Dissolving polymer microneedle patches for influenza vaccination. *Nat Med* 16, 915-20 (2010).
26. Trookman, N.S., R.L. Rizer, and T. Weber, Irritation and allergy patch test analysis of topical treatments commonly used in wound care: evaluation on normal and compromised skin. *J Am Acad Dermatol* 64, 16-22 (2011).
- 25 27. Kim, J.D., et al., Droplet-born air blowing: Novel dissolving microneedle fabrication. *J Control Release* 170, 430-6 (2013).
- 30 28. Moga, K.A., et al., Rapidly-dissolvable microneedle patches via a highly scalable and reproducible soft lithography approach. *Adv Mater* 25, 5060-6 (2013).
29. Taberner, A., N.C. Hogan, and I.W. Hunter, Needle-free jet injection using real-time controlled linear Lorentz-force actuators. *Med Eng Phys* 34, 1228-35 (2012).
- 35 30. Engwerda, E.E., C.J. Tack, and B.E. de Galan, *Needle-free jet injection of rapid-acting insulin improves early postprandial glucose control in patients with diabetes*. *Diabetes Care* 36, 3436-41 (2013).
31. Davis, S.P., et al., *Insertion of microneedles into skin: measurement and prediction of insertion force and needle fracture force*. *J Biomech* 37, 1155-63 (2004).
- 40

32. Stachowiak, J.C., et al., *Dynamic control of needle-free jet injection*. J Control Release 135, 104-12 (2009).

33. Donnelly, R.F., et al., *Optical coherence tomography is a valuable tool in the study of the effects of microneedle geometry on skin penetration characteristics and in-skin dissolution*. J Control Release 147, 333-41 (2010).

부호의 설명

10: 슈팅 마이크로구조체 I, 101: 주층, 101a: 주층의 동공, 101b: 주층의 표면, 102: 마이크로구조체(마이크로니들), 103: 보호층, 103a: 보호층의 동공.

20: 슈팅 마이크로구조체 II, 201: 주층, 201a: 주층의 동공, 202: 마이크로구조체(마이크로니들), 203: 보호층, 203a: 보호층의 동공, 204: 기저층, 204a: 기저층의 동공.

15 30: 슈팅 디바이스, 301: 몸통부(body part), 302: 상단부(top part), 302a: 상단부 동공, 303: 연결부.

40: 슈팅 디바이스(슈팅 마이크로랜서), 401: 상단부(top part), 402: 몸통부(body part), 402a: 홈, 403a: 내부 주입 스프링(inner injecting spring), 403b: 압출 스프링(extracting spring), 403c: 외부 압출 스프링(outer extracting spring), 404: 버튼(botton), 405: 핀(pin), 20 406: 이동성 필러, 407: 스페이서(spacer), 408: 얼라이너(aligner), 409: 보조관, 409a: 경사(slope), 410: 연결관, 410a: 핀 홀(pin hole), 411: 연결관.

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】

다음을 포함하는 슈팅(shooting) 마이크로구조체:

- 5 (a) 마이크로구조체를 지지하며 동공(hole)이 형성되어 있는 주층(main layer); 및
- (b) 상기 주층의 동공의 인접면(immediately adjacent plane)에 의해 지지를 받아 상기 주층 상에(on the main layer) 형성되어 있는 마이크로구조체.

10 【청구항 2】

다음을 포함하는 슈팅(shooting) 마이크로구조체:

- (a) 마이크로구조체를 지지하며 동공(hole)이 형성되어 있는 주층(main layer);
- 15 (b) 상기 주층 상에 위치하며 상기 마이크로구조체의 형성(fabrication)이 이루어지는 기저층(base layer); 및
- (c) 상기 기저층 상에(on the base layer) 형성되어 있는 마이크로구조체.

【청구항 3】

- 20 제 2 항에 있어서, 상기 기저층은 동공이 형성되어 있으며, 상기 마이크로구조체는 상기 기저층의 동공의 인접면(immediately adjacent plane)에 의해 지지를 받아 상기 기저층 상에 형성되어 있는 것을 특징으로 하는 슈팅 마이크로구조체.

25 【청구항 4】

- 제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, 상기 슈팅 마이크로구조체는 동공이 형성되어 있는 보호층(protection layer)을 추가적으로 포함하며, 상기 보호층의 동공은 상기 마이크로구조체의 하단부 직경보다 큰 직경을 가지며 상기 마이크로구조체의 외연을 둘러싸 상기 마이크로구조체를
- 30 보호하는 것을 특징으로 하는 슈팅 마이크로구조체.

【청구항 5】

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, 상기 마이크로구조체는 상기 주층의 동공을 통하여 상기 마이크로구조체의 하단부에 전달되는 배출력(pushing pressure)에 의해 상기 주층 또는 상기 기저층으로부터 분리되어 슈팅되는 것을 특징으로 하는 슈팅 마이크로구조체.

【청구항 6】

제 1 항에 있어서, 상기 주층의 동공은 복수의 동공인 것을 특징으로 하는 슈팅 마이크로구조체.

【청구항 7】

제 3 항에 있어서, 상기 주층의 동공 및 상기 기저층의 동공은 복수의 동공인 것을 특징으로 하는 슈팅 마이크로구조체.

【청구항 8】

제 7 항에 있어서, 상기 복수의 주층 동공 및 기저층 동공은 서로 대응되는 위치에 형성된 것을 특징으로 하는 슈팅 마이크로구조체.

【청구항 9】

제 8 항에 있어서, 상기 복수의 주층 동공은 상기 마이크로구조체의 하단부의 직경과 동일한 직경을 갖는 것을 특징으로 하는 슈팅 마이크로구조체.

【청구항 10】

제 8 항에 있어서, 상기 복수의 주층 동공은 상기 마이크로구조체의 하단부의 직경보다 작은 직경을 갖는 것을 특징으로 하는 슈팅 마이크로구조체.

【청구항 11】

제 8 항에 있어서, 상기 복수의 주층 동공은 상기 마이크로구조체의 하단부의 직경보다 큰 직경을 갖는 것을 특징으로 하는 슈팅

마이크로구조체.

【청구항 12】

제 8 항에 있어서, 상기 복수의 기저층 동공은 상기 주층 동공보다
5 큰 직경을 갖는 것을 특징으로 하는 슈팅 마이크로구조체.

【청구항 13】

제 8 항에 있어서, 상기 복수의 기저층 동공은 상기 복수의 주층
10 동공과 동일한 직경을 갖는 것을 특징으로 하는 슈팅 마이크로구조체.

【청구항 14】

제 8 항에 있어서, 상기 복수의 기저층 동공은 상기 복수의 주층
동공보다 작은 직경을 갖는 것을 특징으로 하는 슈팅 마이크로구조체.

【청구항 15】

제 2 항에 있어서, 상기 마이크로구조체의 형성이 이루어지는
15 기저층의 부위는 기저층의 다른 부위보다 보다 약한 강도를 갖는 것을
특징으로 하는 슈팅 마이크로구조체.

【청구항 16】

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, 상기 슈팅 마이크로구조체는 상기
20 주층의 인접면(immediately adjacent plane)에 위치하는 이동성
필러(movable pillar)를 추가적으로 포함하며, 상기 이동성 필러는
배출력에 의해 상기 동공을 통하여 상기 슈팅 마이크로구조체의 외부로
25 돌출되는 것을 특징으로 하는 슈팅 마이크로구조체.

【청구항 17】

(a) 제 1 항 또는 제 2 항의 슈팅 마이크로구조체를 수용하는
상단부(top part); 및 (b) 배출력(pushing force)을 상기 슈팅
30 마이크로구조체에 형성된 동공으로 전달하며 상기 동공과 연통(openly
connected) 가능한 몸통부(body part)를 포함하는 마이크로구조체

슈팅(shooting) 디바이스.

【청구항 18】

5 제 17 항에 있어서, 상기 디바이스는 상기 몸통부(body part) 내부에 상기 슈팅 마이크로구조체에 형성된 동공과 연통(openly connected)된 배출력 채널을 포함하는 것을 특징으로 하는 마이크로구조체 슈팅 디바이스.

【청구항 19】

10 제 17 항에 있어서, 상기 디바이스는 상기 배출력 채널에 배출력을 인가하는 배출력 발생수단을 추가적으로 포함하는 것을 특징으로 하는 디바이스.

【청구항 20】

15 제 17 항에 있어서, 상기 디바이스는 상기 몸통부 내에 위치하는 이동성 필러(movable pillar)를 추가적으로 포함하며, 상기 이동성 필러는 상기 배출력에 의해 상기 동공을 통하여 상기 상단부보다 더 높은 높이로 돌출되는 것을 특징으로 하는 디바이스.

【청구항 21】

20 제 20 항에 있어서, 상기 이동성 필러는 동공을 갖는 동공형(hollow type)이고 상기 동공을 통하여 상기 배출력이 상기 슈팅 마이크로구조체의 하단부에 전달되는 것을 특징으로 하는 디바이스.

【청구항 22】

25 제 20 항에 있어서, 상기 디바이스는 상기 몸통부 내에 장착가능하며 상기 이동성 필러의 배출 높이를 조절하는 스페이서(spacer)(407)를 추가적으로 포함하는 것을 특징으로 하는 디바이스.

【청구항 23】

30

제 20 항에 있어서, 상기 디바이스는 상기 이동성 필러의 이동 경로를 제공하는 얼라이너(aligner)(408)를 추가적으로 포함하는 것을 특징으로 하는 디바이스.

5 **【청구항 24】**

제 17 항에 있어서, 상기 배출력은 물리적 압력(physical pressure) 또는 화학적 압력(chemical pressure)인 것을 특징으로 하는 디바이스.

10 **【청구항 25】**

제 17 항에 있어서, 상기 디바이스는 상기 상단부 상에(on the top part) 제 1 항 또는 제 2 항의 슈팅 마이크로구조체를 추가적으로 포함하는 것을 특징으로 하는 디바이스.

15 **【청구항 26】**

제 1 항 또는 제 2 항의 슈팅 마이크로구조체와 결합 가능하고, 상기 슈팅 마이크로구조체의 주층(main layer) 또는 기저층(base layer)에 형성된 동공(hole)에 대하여 배출력(pushing force)을 전달하여, 상기 주층 또는 상기 기저층 상에 형성된 마이크로구조체가 배출력에 의해 상기 주층 또는 상기 기저층으로부터 분리되어 슈팅되도록 하는 마이크로구조체 슈팅(shooting) 디바이스로서, 상기 디바이스는 (a) 상기 동공과 연통(openly connected)되어 있는 중공형 몸체; (b) 상기 중공형 몸체 내에 위치하며 상기 마이크로구조체에 배출력을 인가하는 배출력 발생수단; (c) 상기 중공형 몸체 내에 위치하며 상기 이동성 필러는 상기 배출력에 의해 상기 동공을 통하여 상기 디바이스의 외부로 돌출되는 이동성 필러(movable pillar)를 포함하는 것을 특징으로 하는 마이크로구조체 슈팅(shooting) 디바이스.

20 **【청구항 27】**

제 26 항에 있어서, 상기 주층 또는 기저층의 동공은 복수의(plural) 동공인 것을 특징으로 하는 디바이스.

【청구항 28】

제 26 항에 있어서, 상기 배출력은 물리적 압력(physical pressure) 또는 화학적 압력(chemical pressure)인 것을 특징으로 하는 디바이스.

5

【청구항 29】

제 26 항에 있어서, 상기 디바이스는 상기 몸체의 내부 또는 외부에 탈착가능하며 상기 이동성 필러의 배출 높이를 조절하는 스페이서(spacer)를 추가적으로 포함하는 것을 특징으로 하는 디바이스.

10

【청구항 30】

제 26 항에 있어서, 상기 디바이스는 상기 디바이스의 내부 또는 외부에 탈착가능하며 상기 이동성 필러의 이동 경로를 제공하는 얼라이너(aligner)를 추가적으로 포함하는 것을 특징으로 하는 디바이스.

15

【청구항 31】

제 26 항에 있어서, 상기 디바이스는 상기 디바이스의 내부 또는 외부에 결합 가능한 제 1 항 또는 제 2 항의 슈팅 마이크로구조체를 추가적으로 포함하는 것을 특징으로 하는 디바이스.

20

【청구항 32】

다음을 포함하는 마이크로구조체 슈팅(shooting) 디바이스:

(a) 하기 (i) 또는 (ii)의 구성을 포함하는 슈팅(shooting) 마이크로구조체로서, (i) (i-1) 마이크로구조체를 지지하며 동공(hole)이 형성되어 있는 주층(main layer), 및 (i-2) 상기 주층의 동공의 인접면(immediately adjacent plane)에 의해 지지를 받아 상기 주층 상에(on the main layer) 형성되어 있는 마이크로구조체를 포함하는 슈팅 마이크로구조체, 또는 (ii) (ii-1) 마이크로구조체를 지지하며 동공(hole)이 형성되어 있는 주층(main layer), (ii-2) 상기 주층 상에 위치하며 상기 마이크로구조체의 형성(fabrication)이 이루어지는 기저층(base layer), 및 (ii-3) 상기 기저층 상에(on the base layer)

25

30

형성되어 있는 마이크로구조체를 포함하는 슈팅 마이크로구조체; 및

(b) 상기 슈팅 마이크로구조체와 결합 가능하고, 상기 슈팅 마이크로구조체의 주층 또는 기저층에 형성된 동공에 대하여 배출력(pushing force)을 전달하는 본체(body part).

5

【청구항 33】

제 32 항에 있어서, 상기 주층 또는 기저층의 동공은 복수의(plural) 동공인 것을 특징으로 하는 디바이스.

10 **【청구항 34】**

제 32 항에 있어서, 상기 디바이스는 상기 본체의 내부에 상기 동공과 연통(openly connected)된 배출력 전달채널을 포함하는 것을 특징으로 하는 디바이스.

15 **【청구항 35】**

제 32 항에 있어서, 상기 배출력은 물리적 압력(physical pressure) 또는 화학적 압력(chemical pressure)인 것을 특징으로 하는 디바이스.

【청구항 36】

20 제 32 항에 있어서, 상기 디바이스는 상기 배출력을 인가하는 배출력 발생수단을 추가적으로 포함하는 것을 특징으로 하는 디바이스.

【청구항 37】

25 제 32 항에 있어서, 상기 디바이스는 상기 본체의 외부 또는 내부에 위치하는 이동성 필러(movable pillar)를 추가적으로 포함하며, 상기 이동성 필러는 상기 배출력에 의해 상기 동공을 통하여 상기 본체의 외부로 돌출되는 것을 특징으로 하는 디바이스.

【청구항 38】

30 제 37 항에 있어서, 상기 디바이스는 상기 본체 내부 또는 외부에 탈착가능하며 상기 이동성 필러의 배출 높이를 조절하는

스페이서(spacer)를 추가적으로 포함하는 것을 특징으로 하는 디바이스.

【청구항 39】

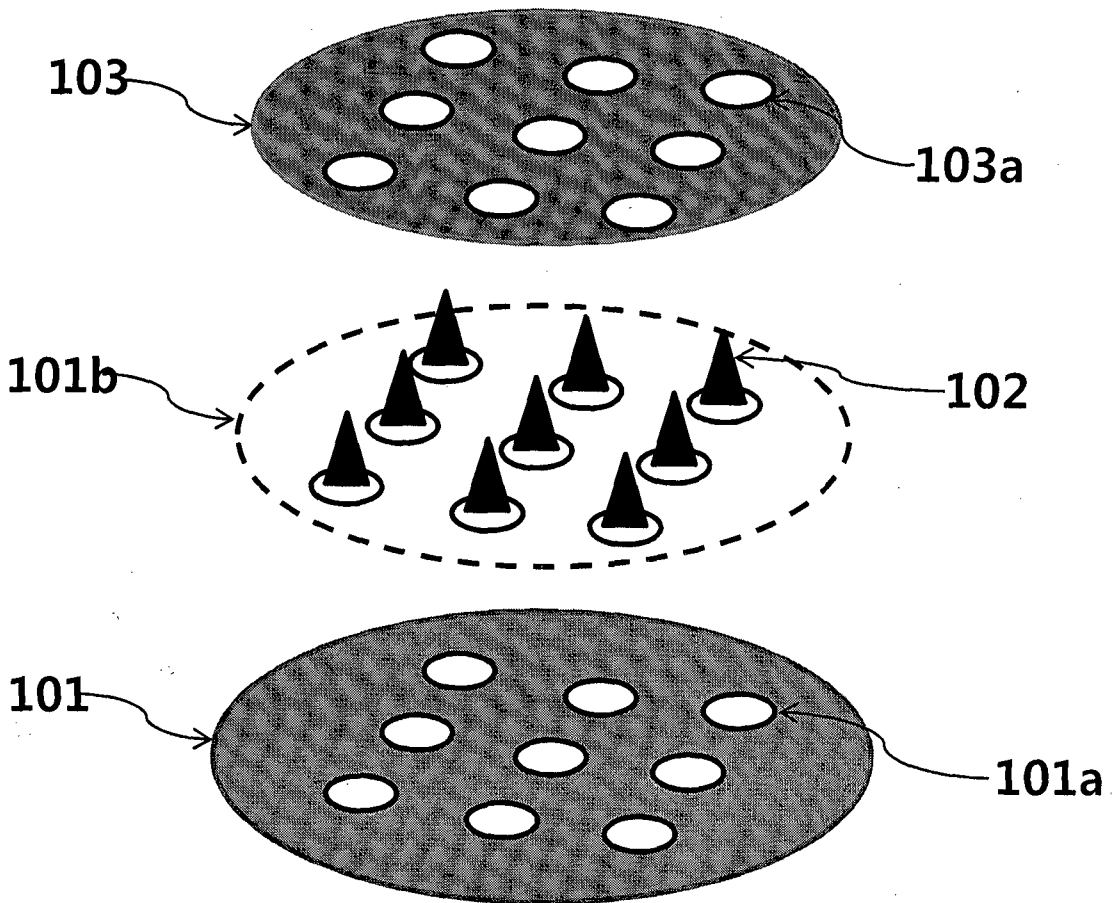
제 37 항에 있어서, 상기 디바이스는 상기 본체 내부 또는 외부에
5 탈착가능하며 상기 이동성 필러의 이동 경로를 제공하는
얼라이너(aligner)를 추가적으로 포함하는 것을 특징으로 하는 디바이스.

【청구항 40】

제 32 항 또는 제 37 항에 있어서, 상기 디바이스는 상기
10 디바이스로부터 탈착 가능하며 상기 슈팅 마이크로구조체를 외부
환경으로부터 보호하는 차단막(sealer)을 추가적으로 포함하는 것을
특징으로 하는 디바이스.

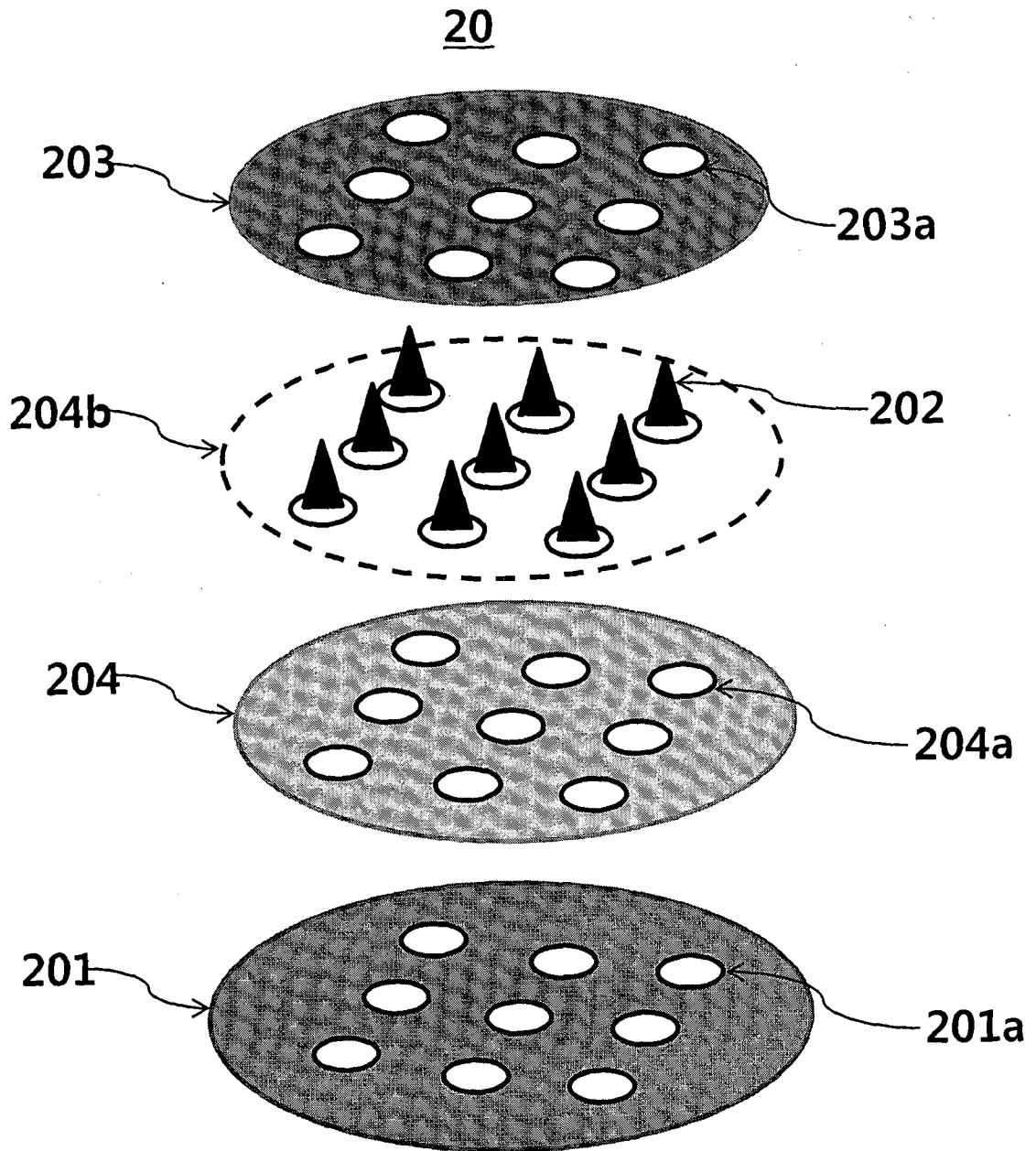
도 1a

10



2/34

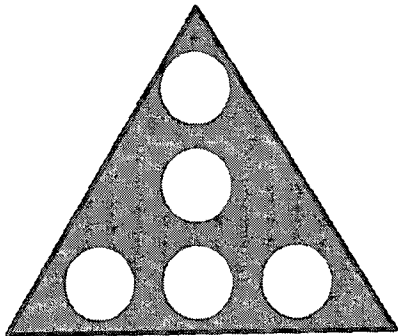
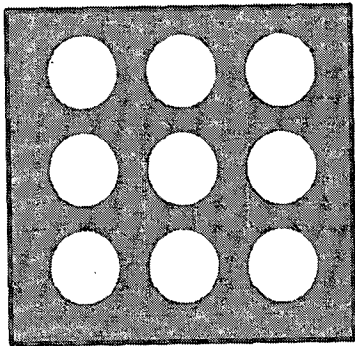
도 1b



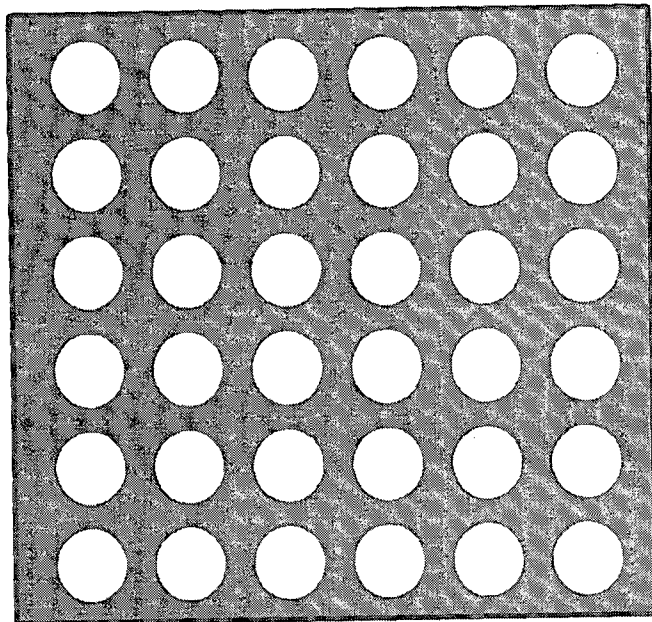
3/34

도 1c

3 x 3 array



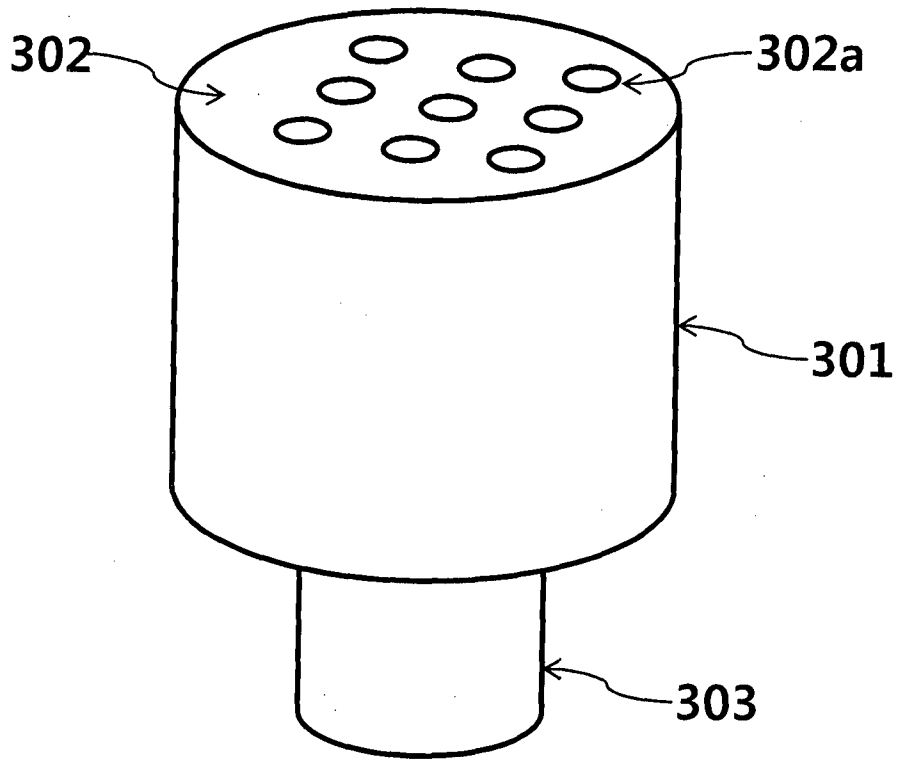
6 x 6 array



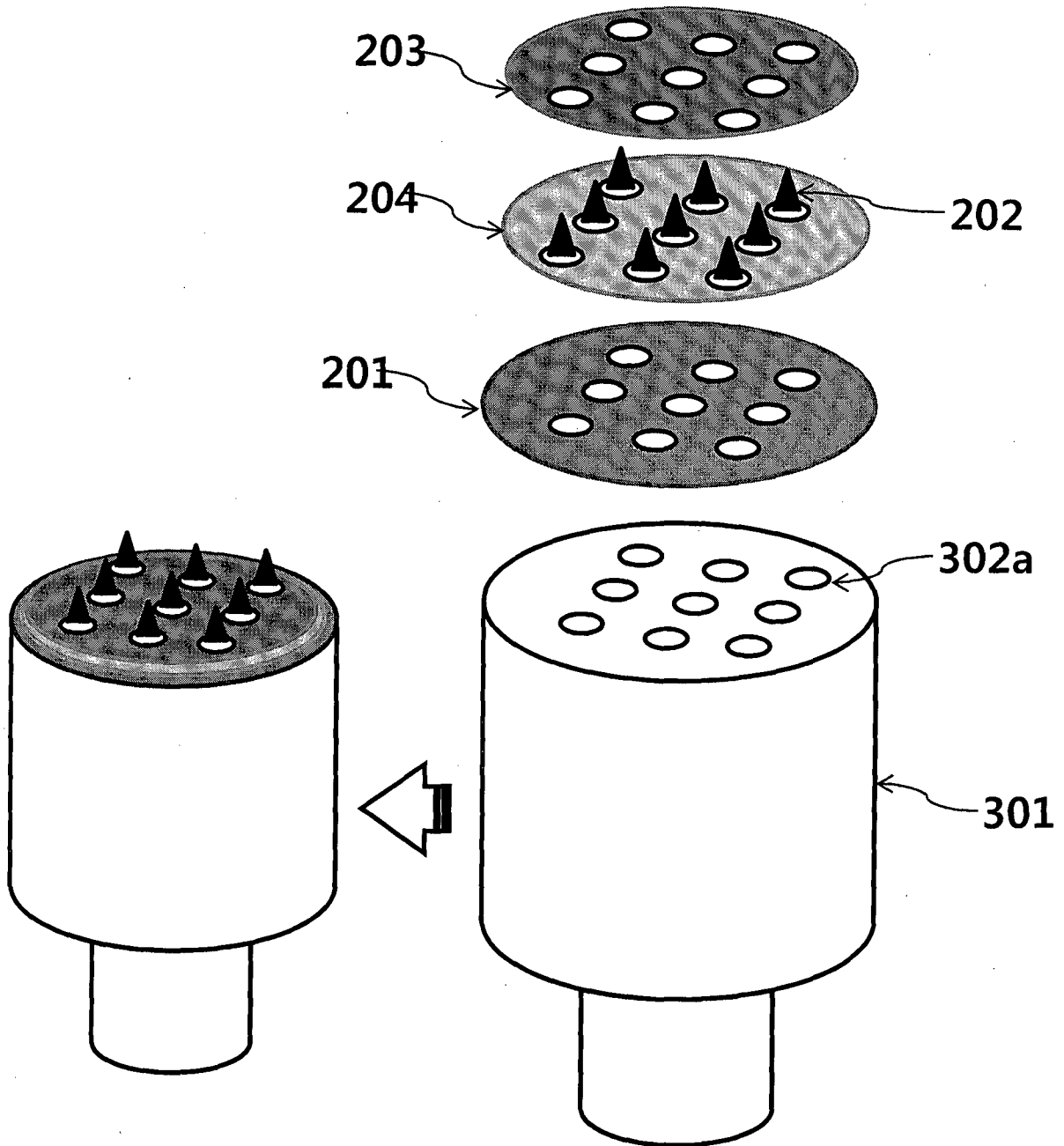
4/34

도 2

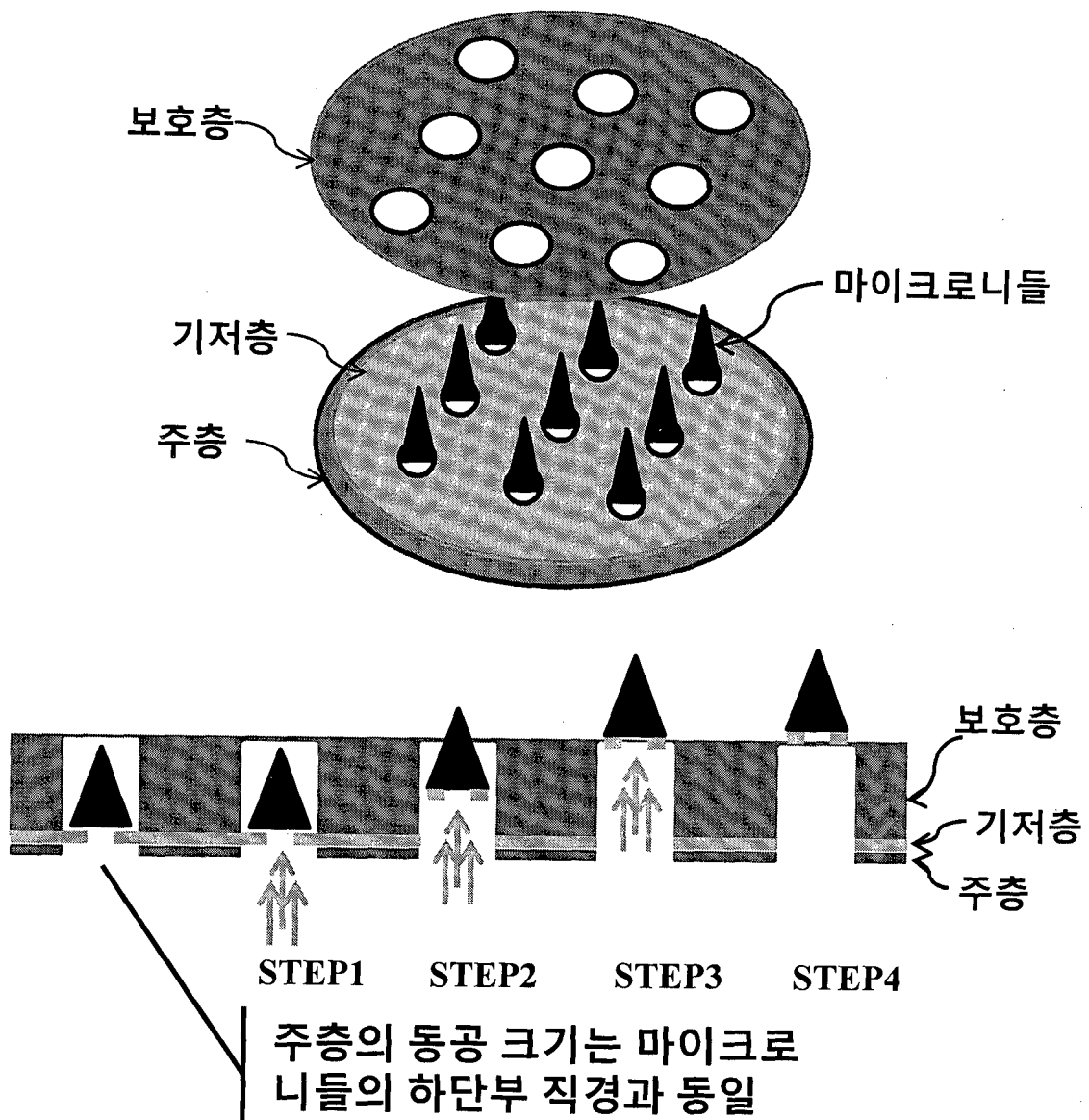
30



도 3

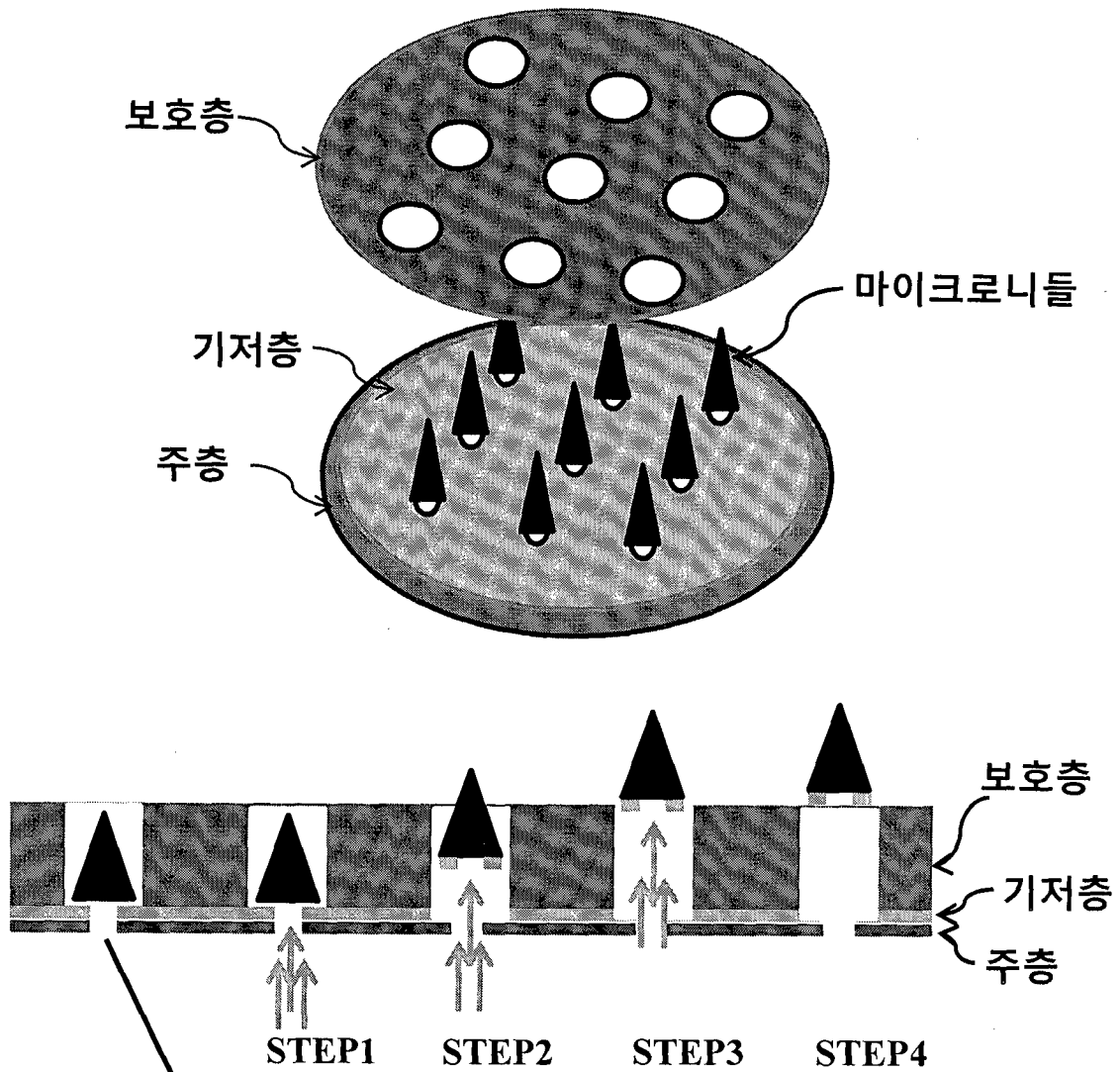


도 4a



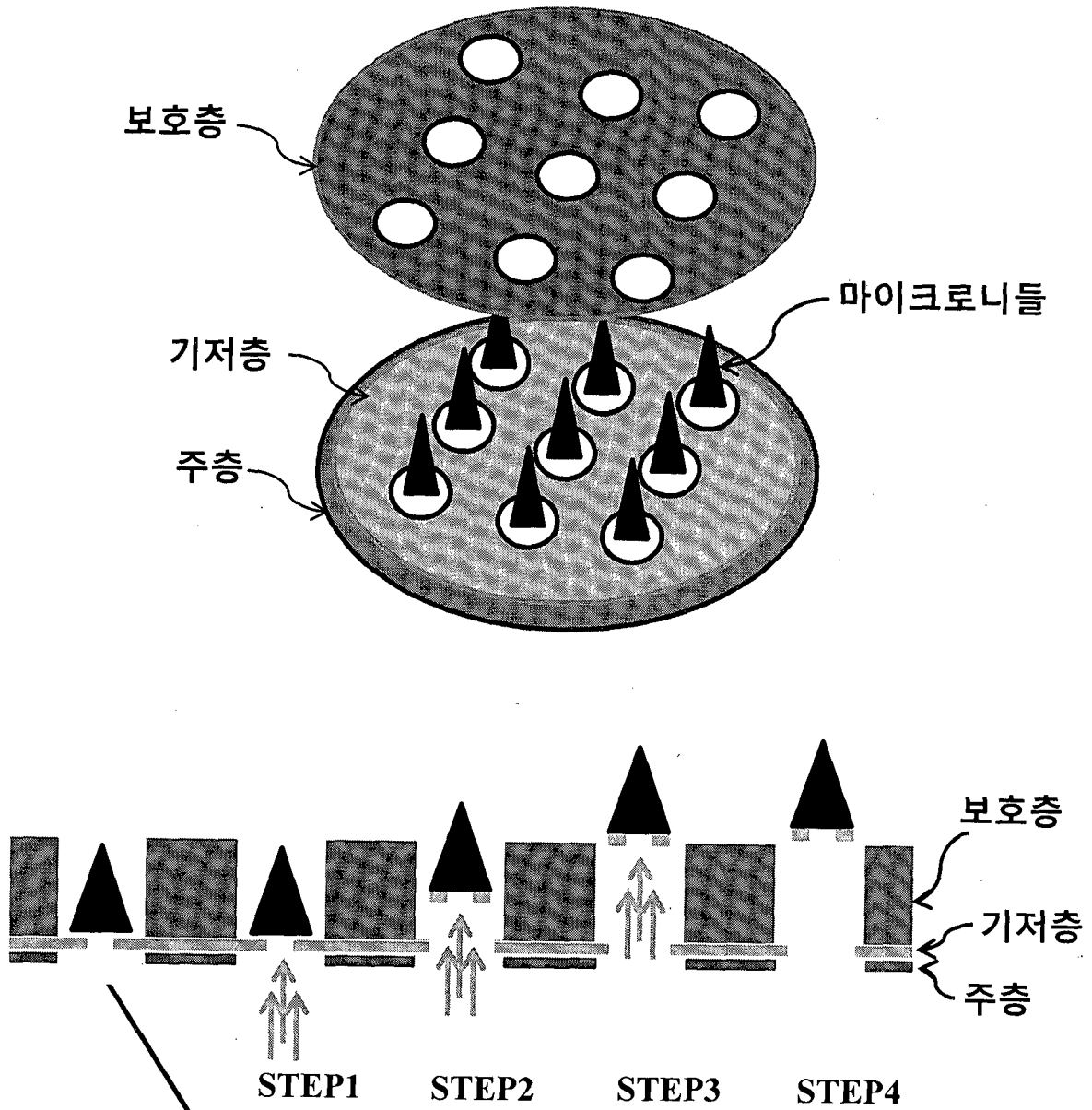
7/34

도 4b



주층의 동공 크기는 마이크로니들의 하단부 직경보다 작음

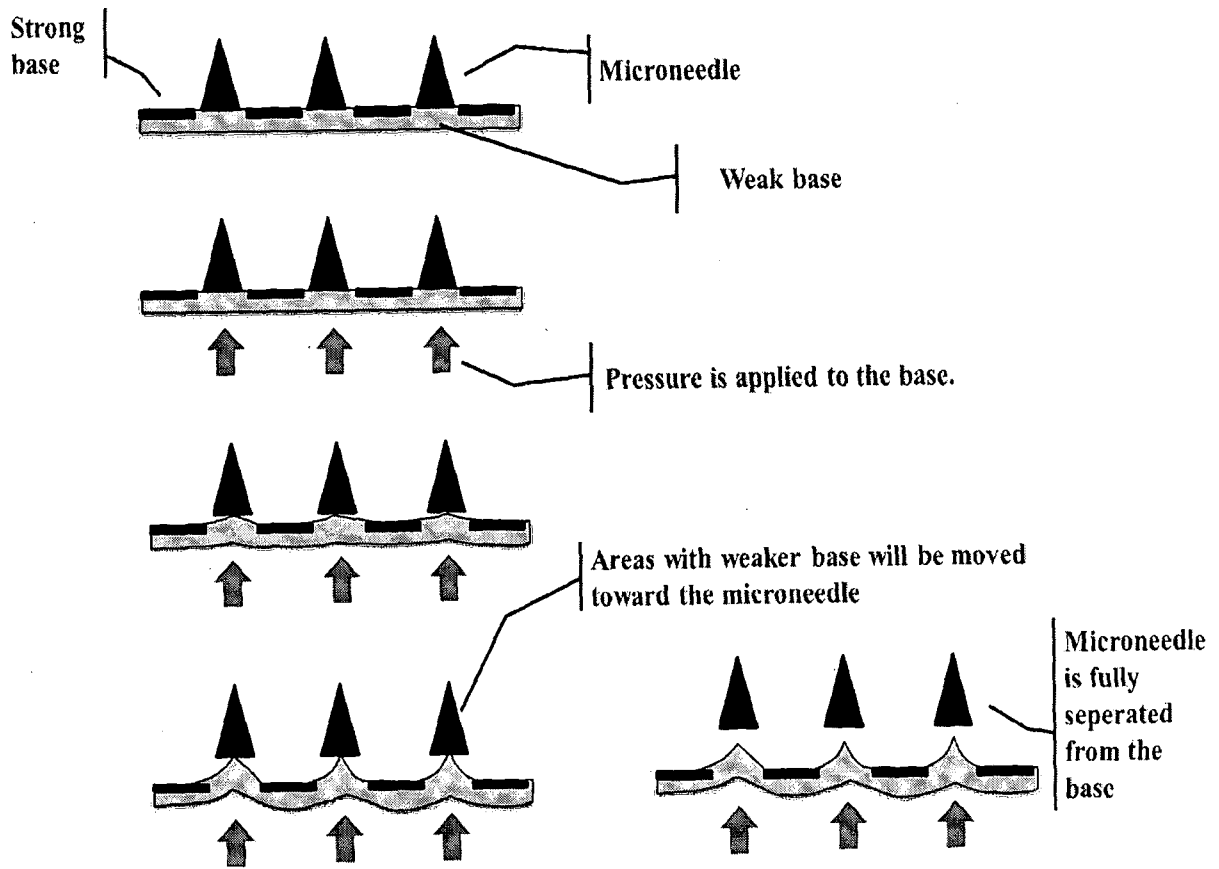
도 4c



주층의 동공 크기는 마이크로니들들의 하단부 직경보다 큼

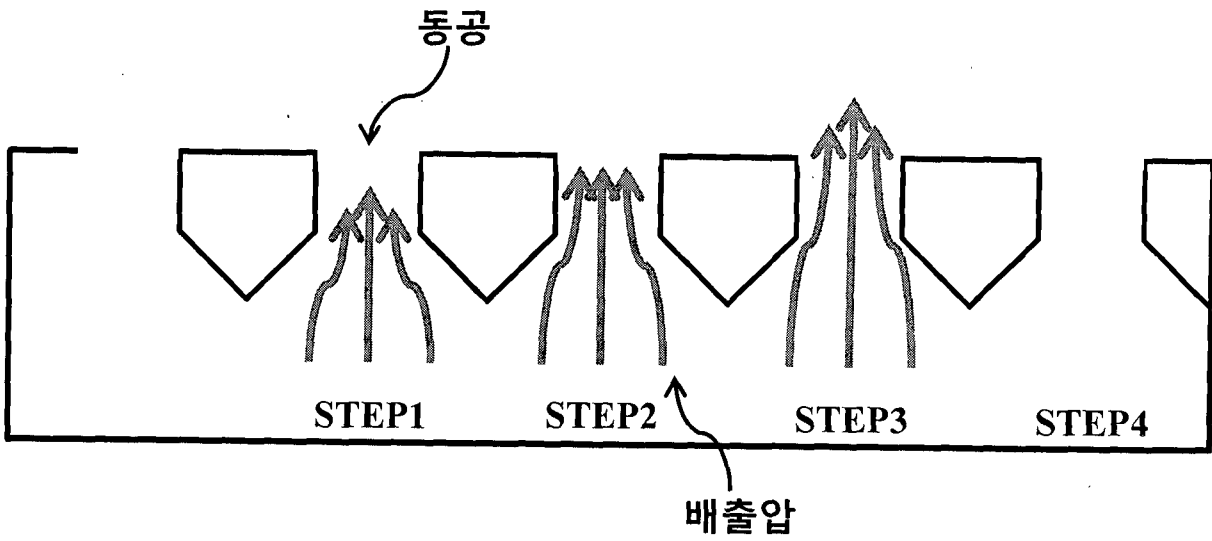
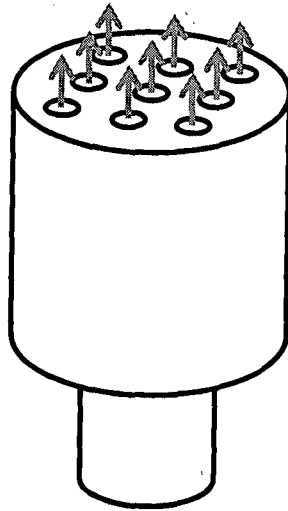
9/34

도 5



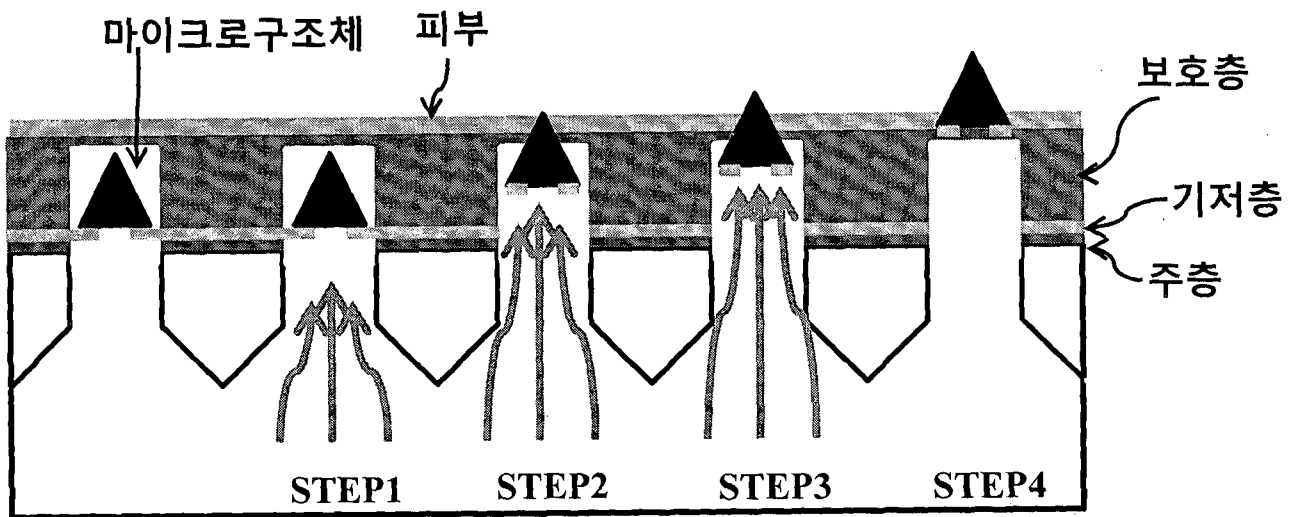
10/34

도 6a



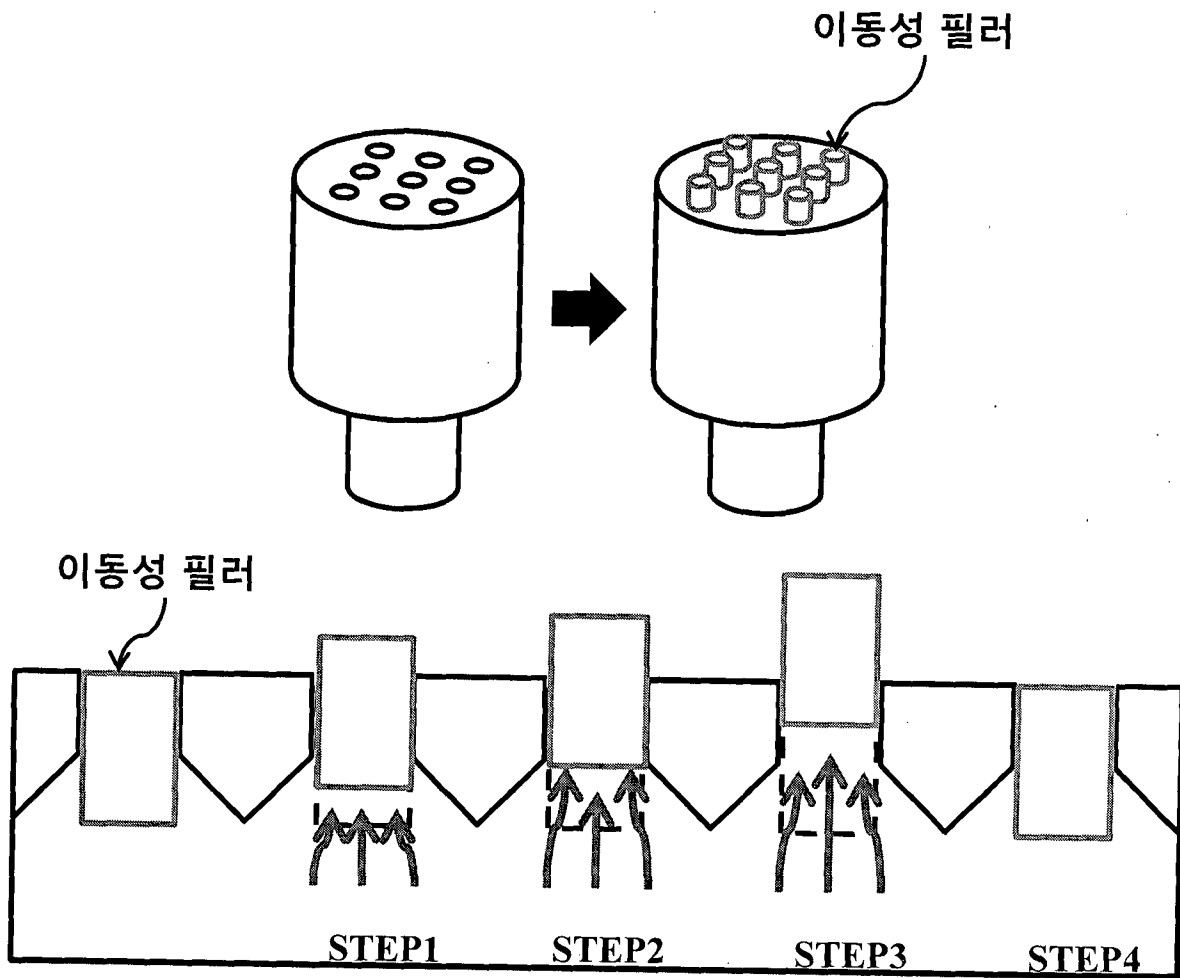
11/34

도 6b

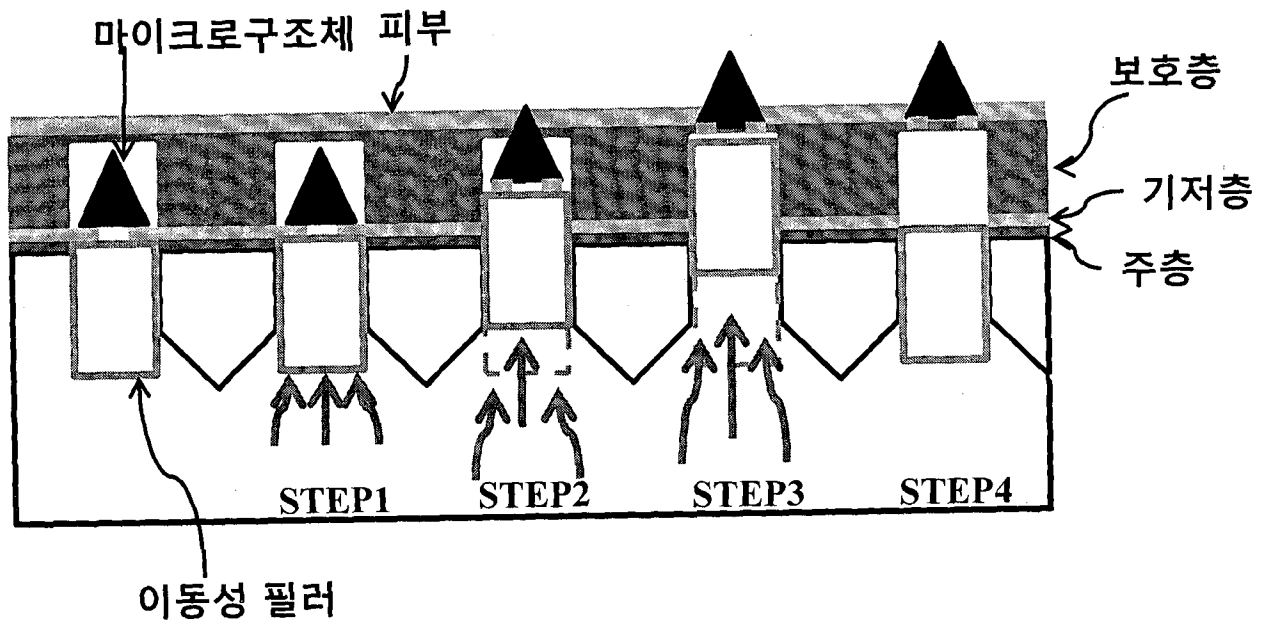


12/34

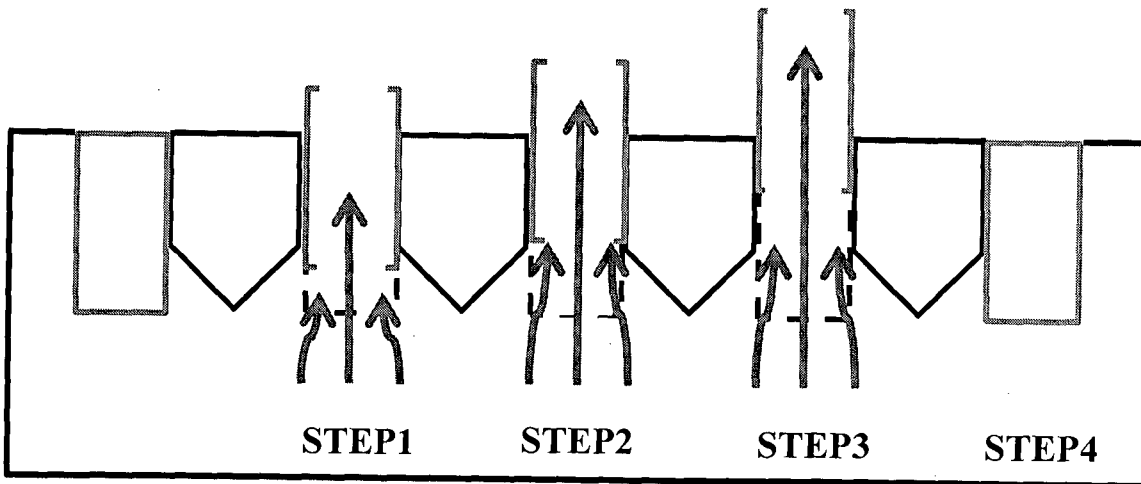
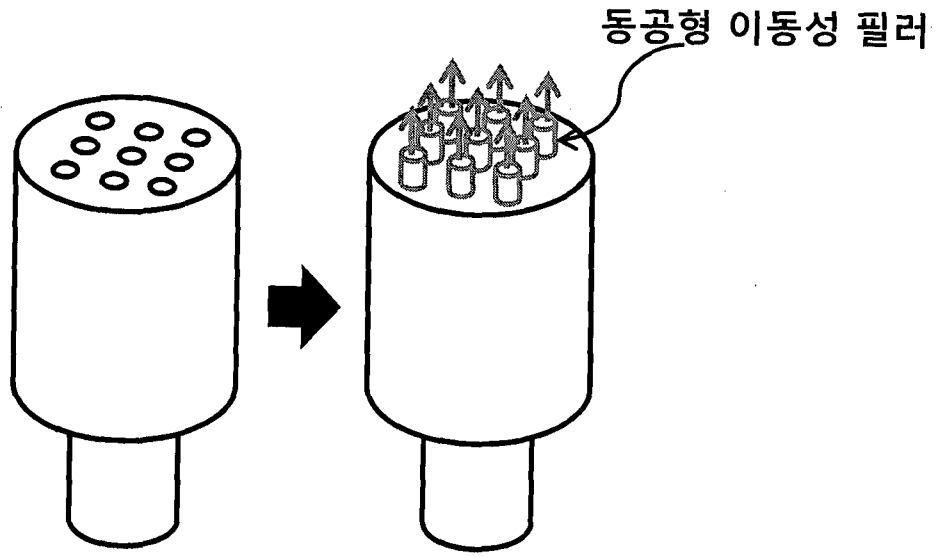
도 7a



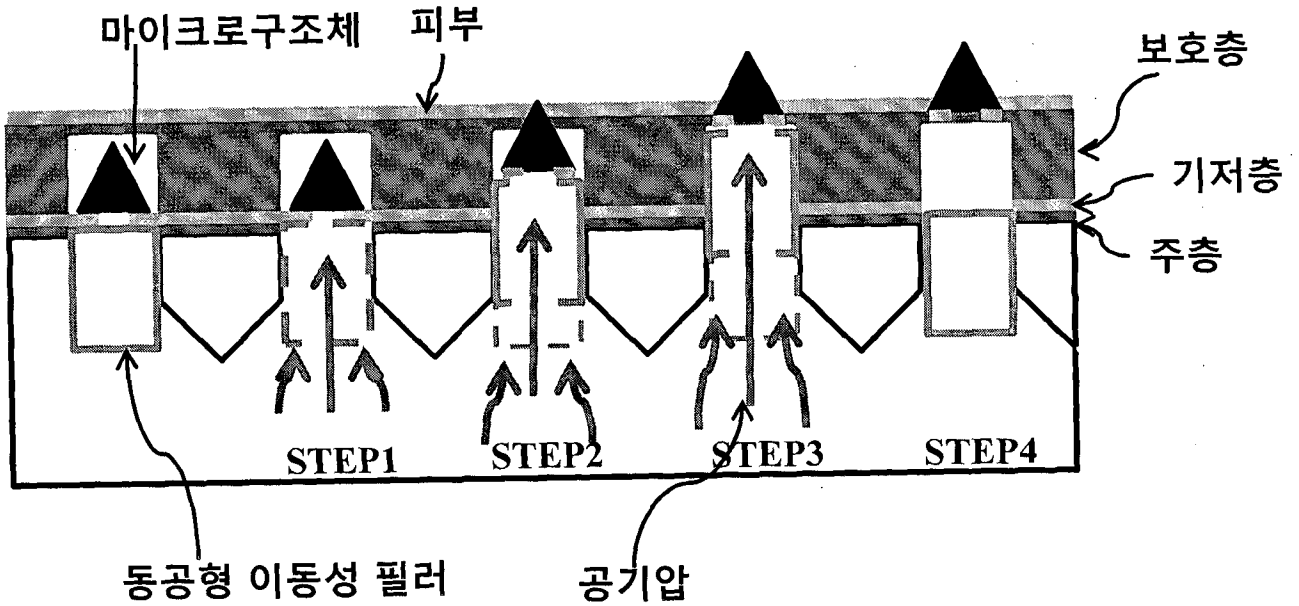
도 7b



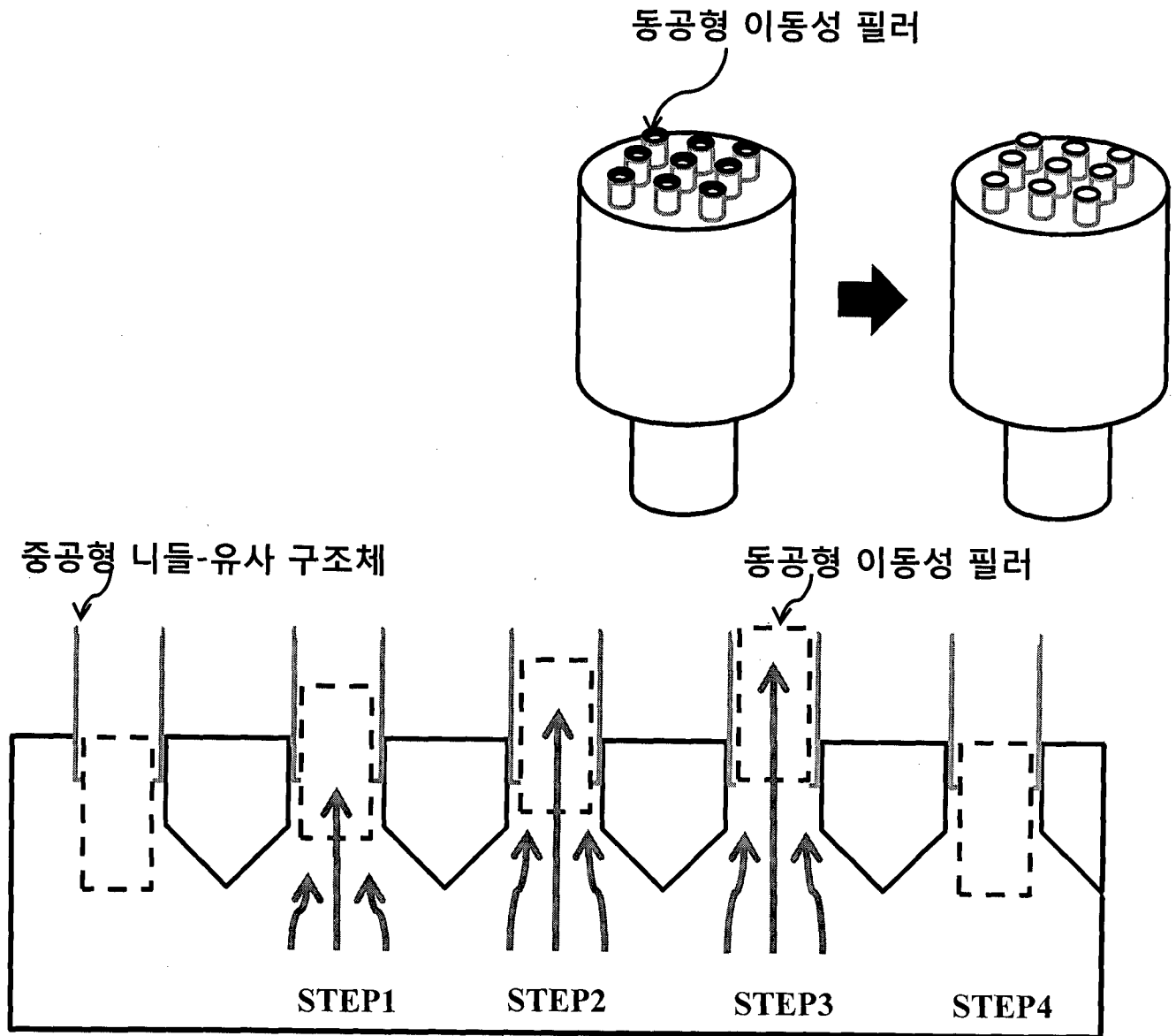
도 8a



도 8b

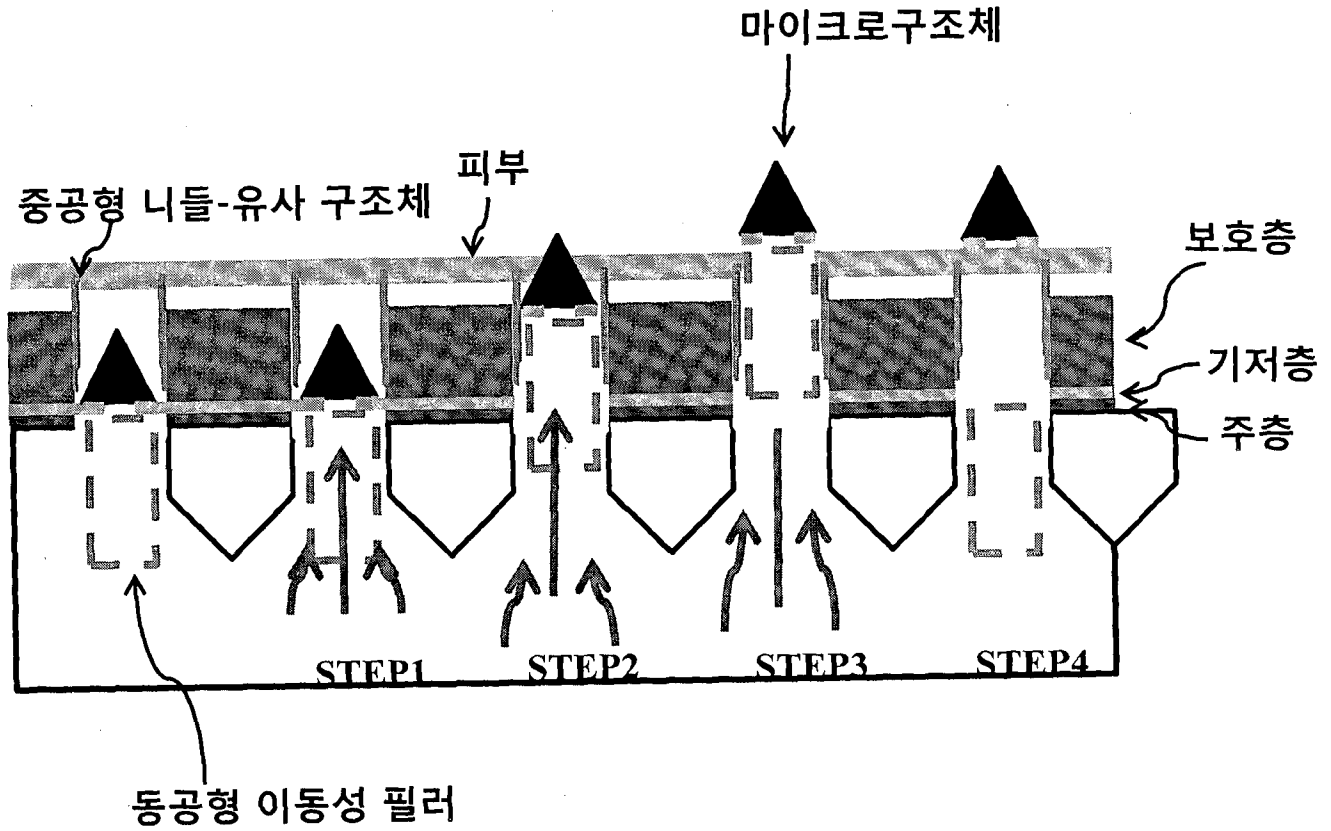


도 9a



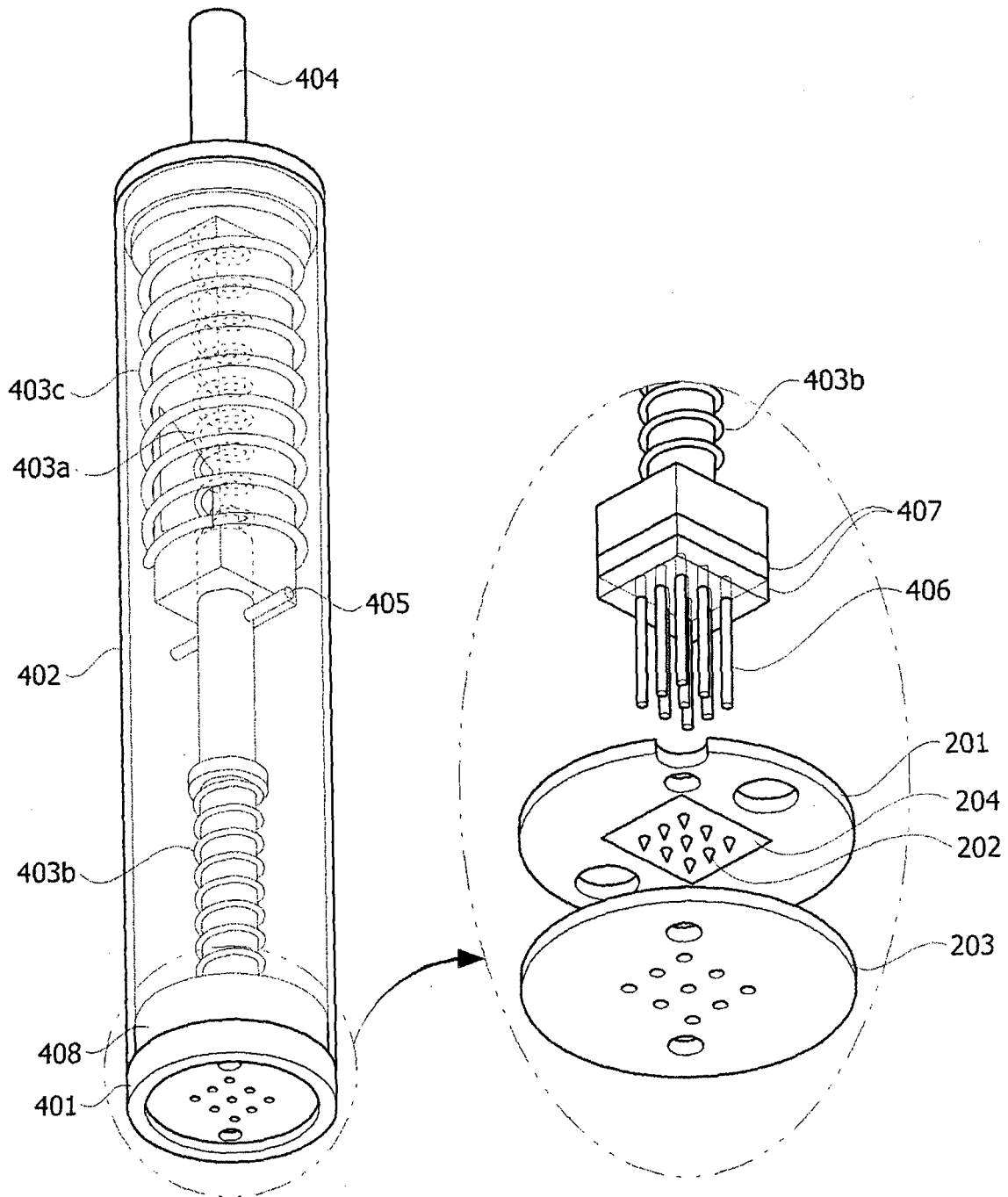
17/34

도 9b



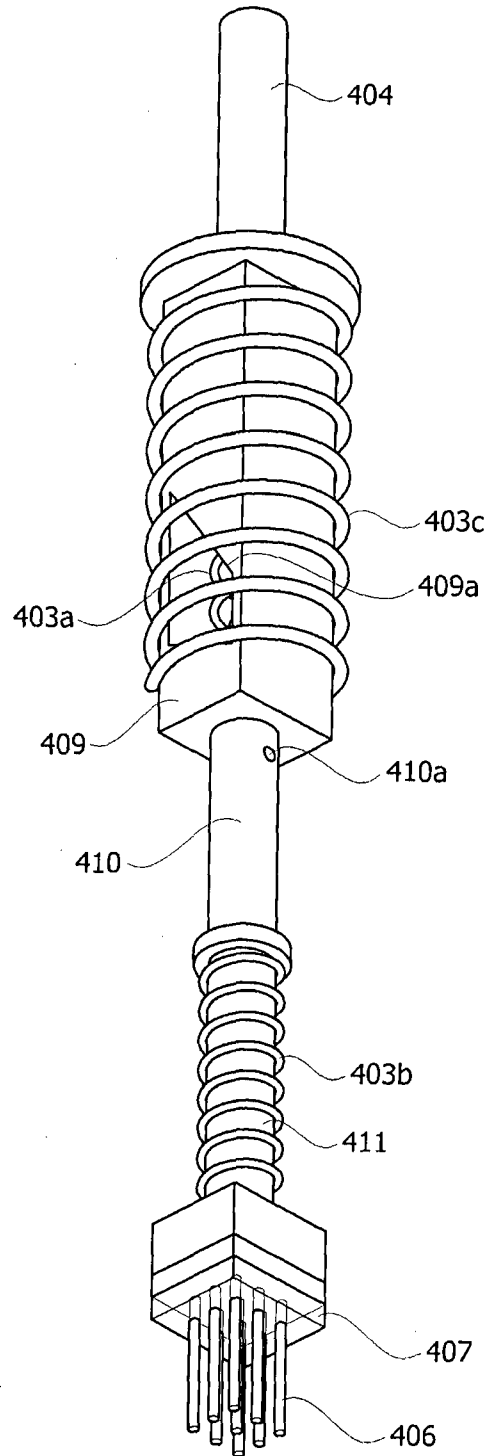
도 10

40



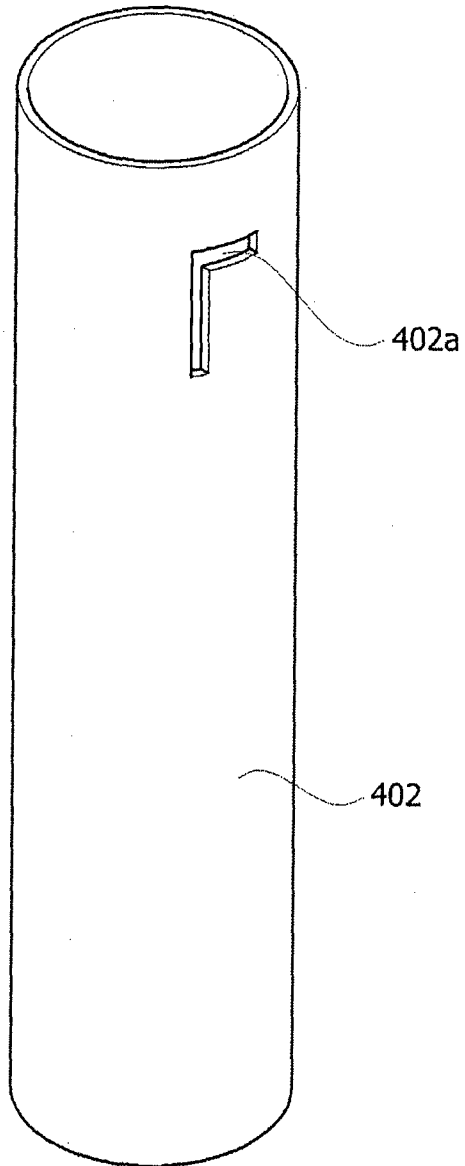
19/34

도 11

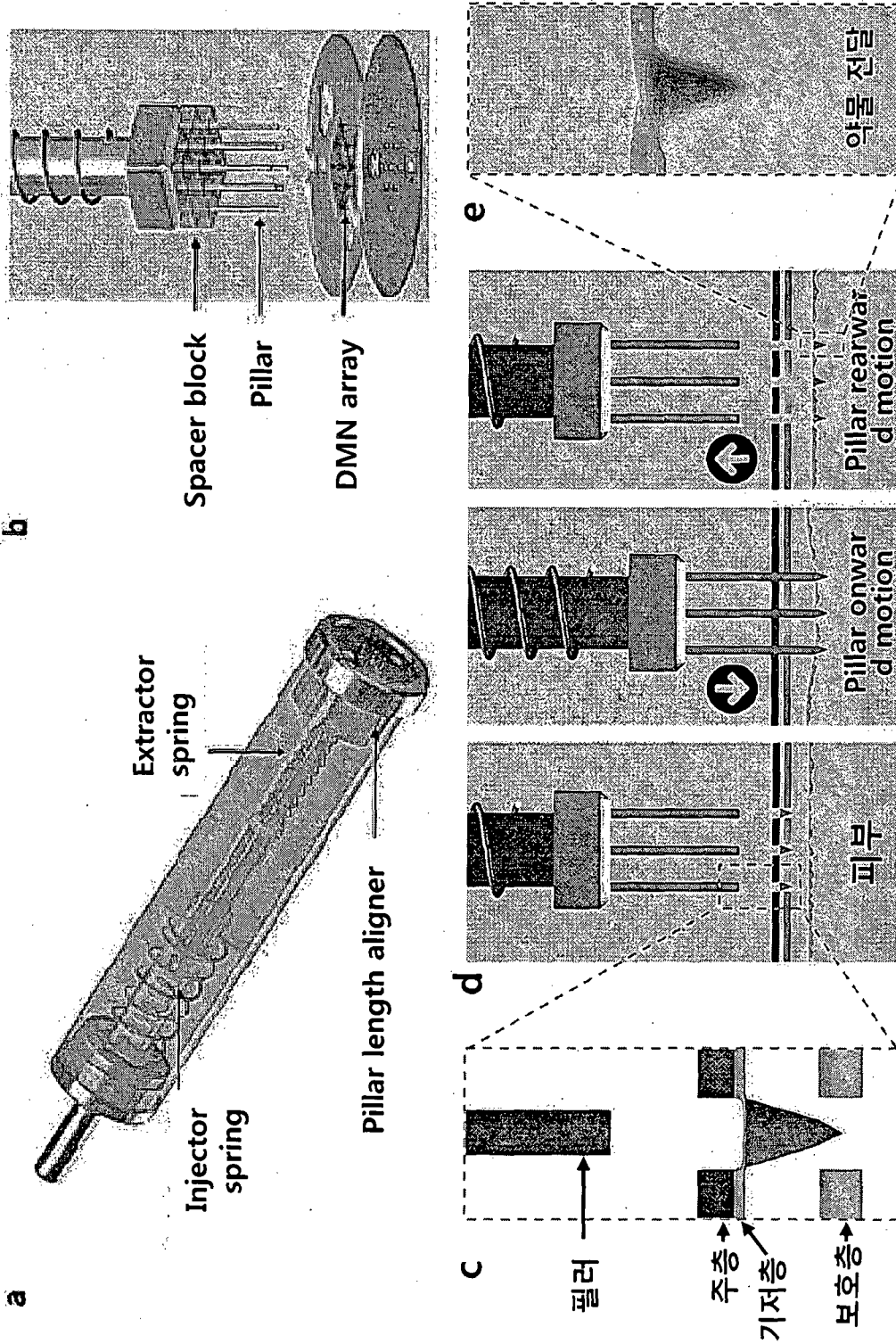


20/34

도 12

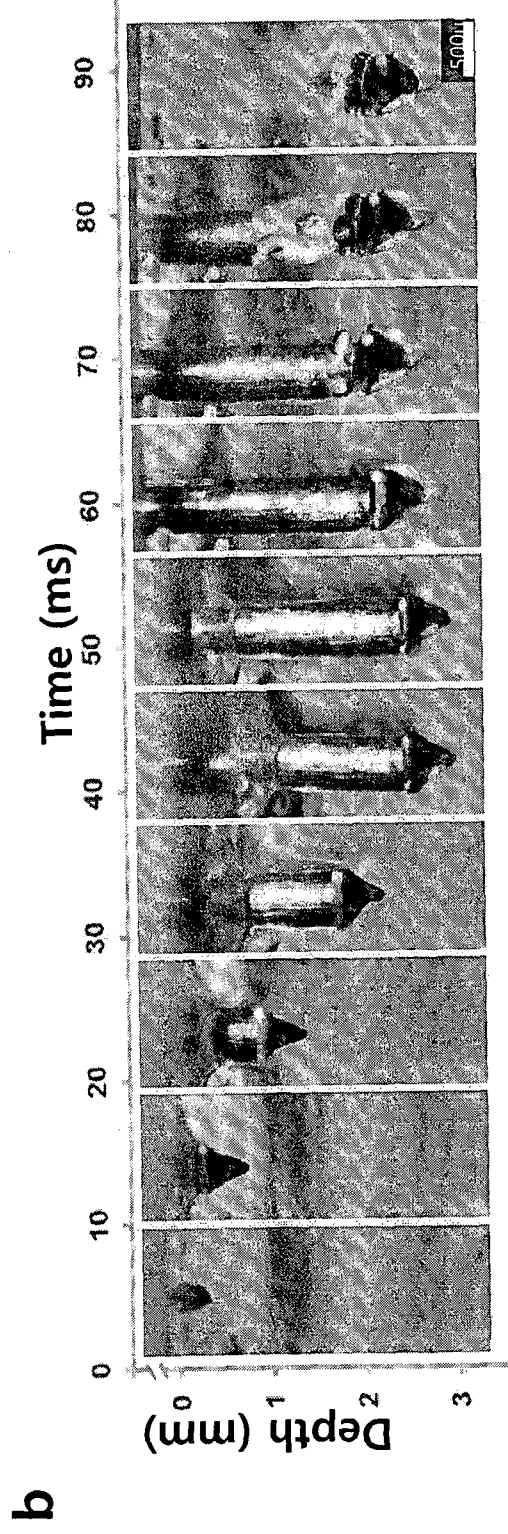
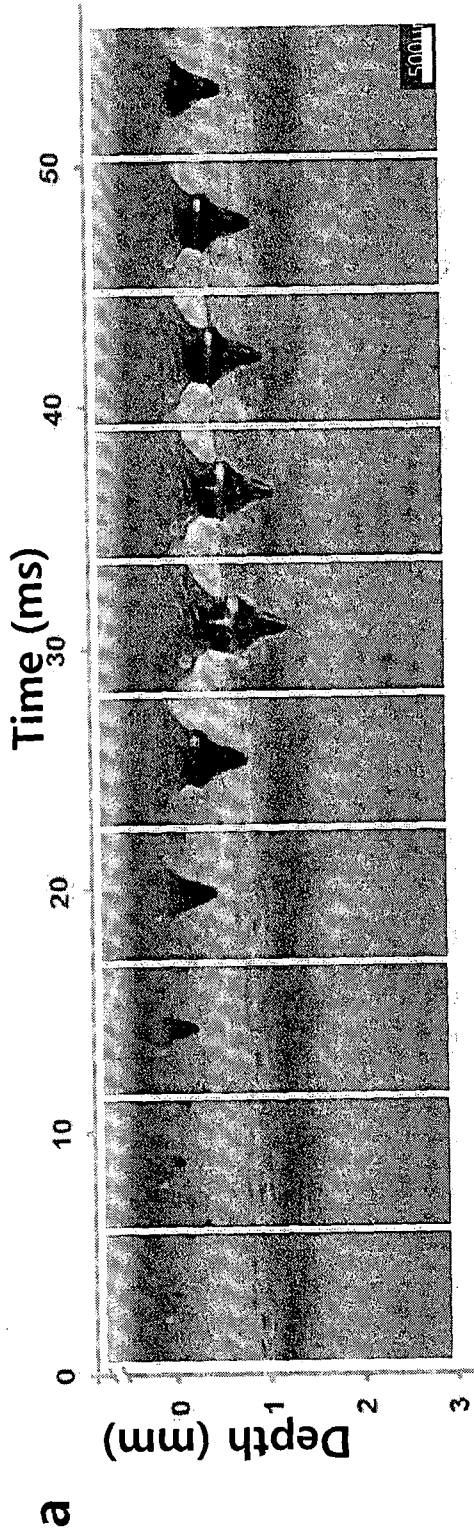


도 13

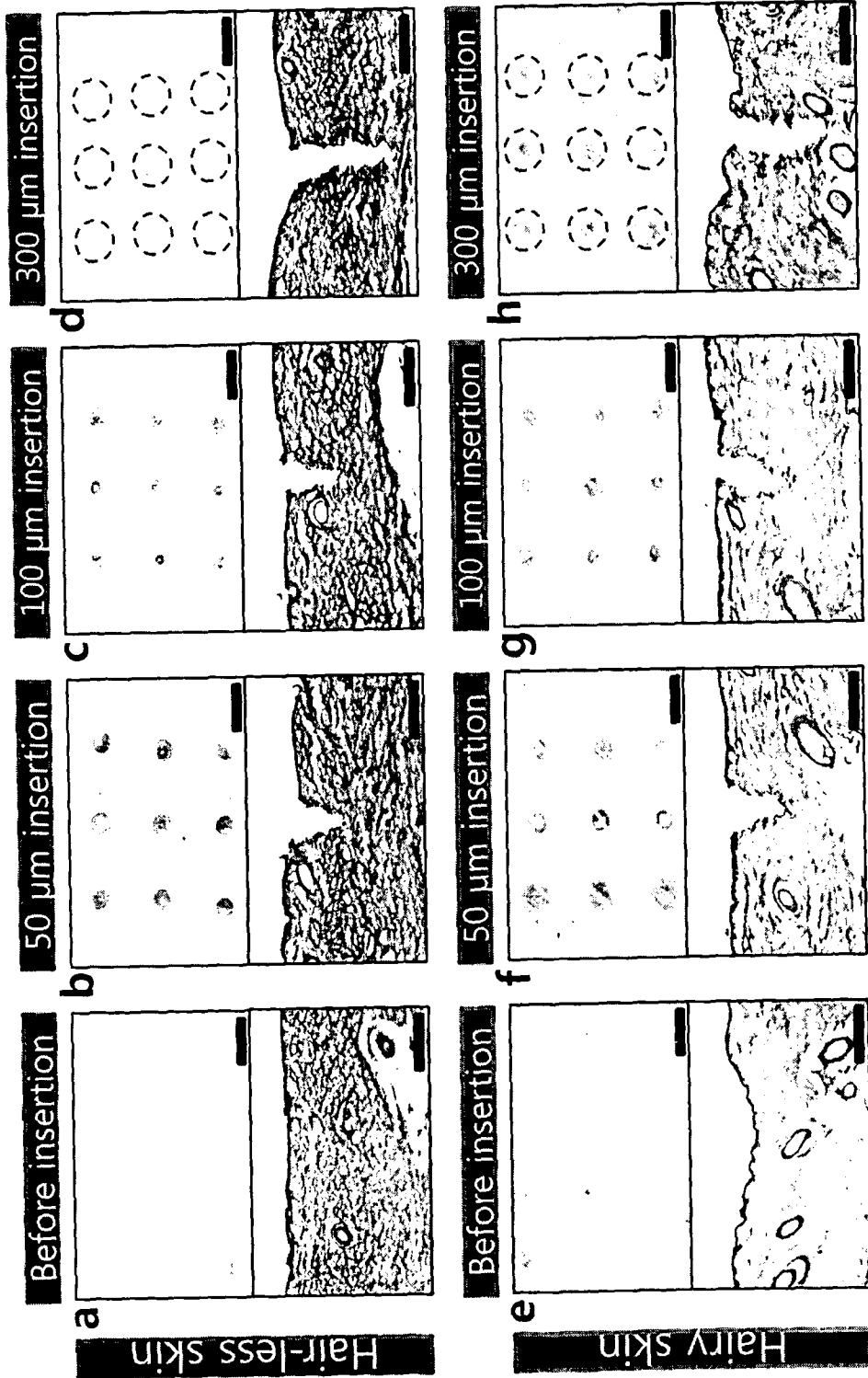


22/34

도 14

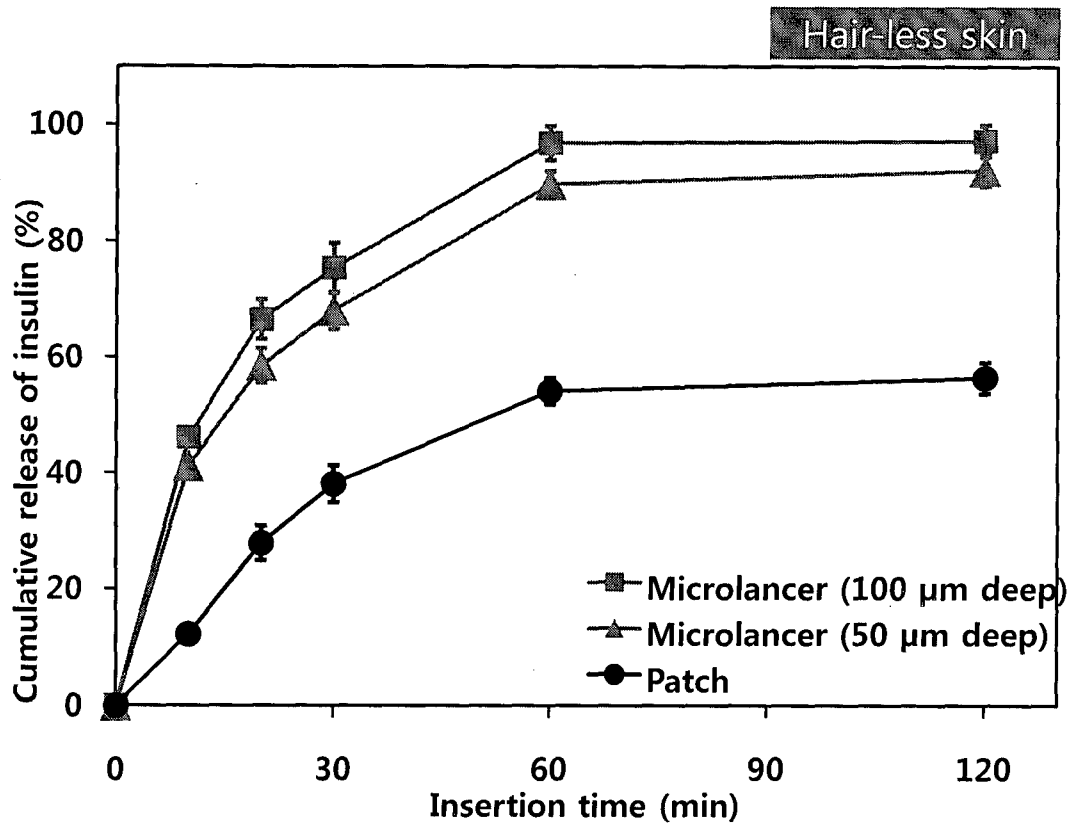


도 15



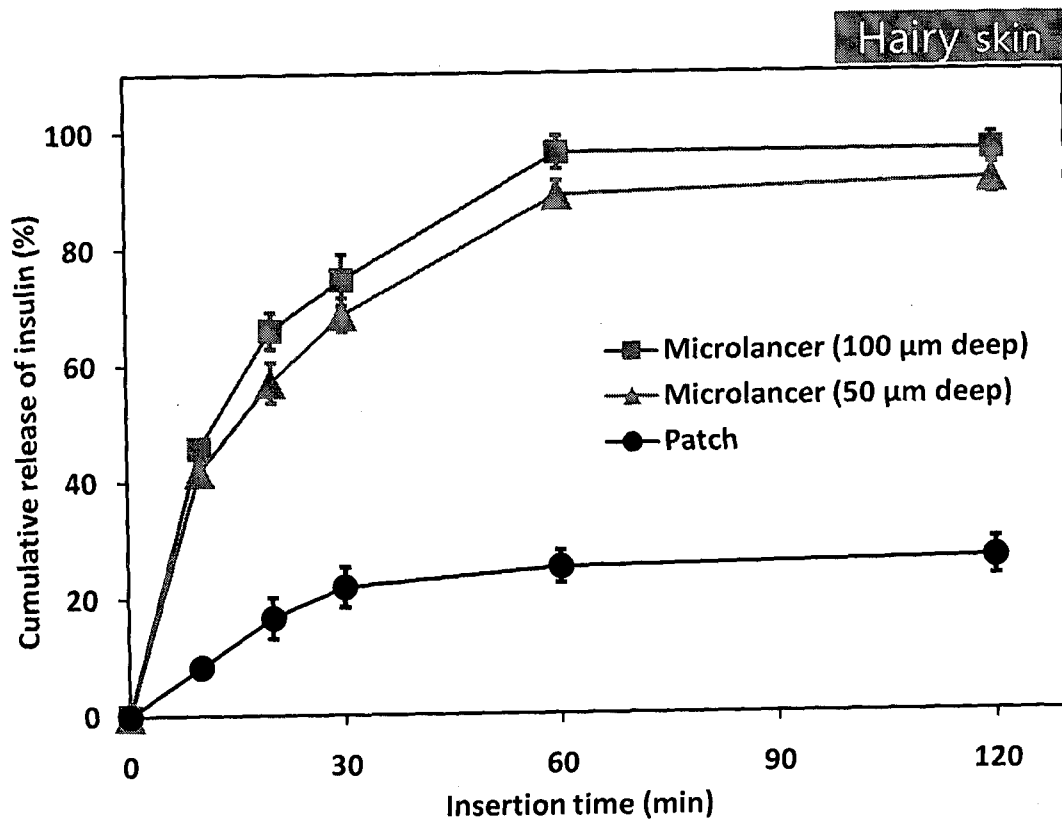
24/34

도 16a

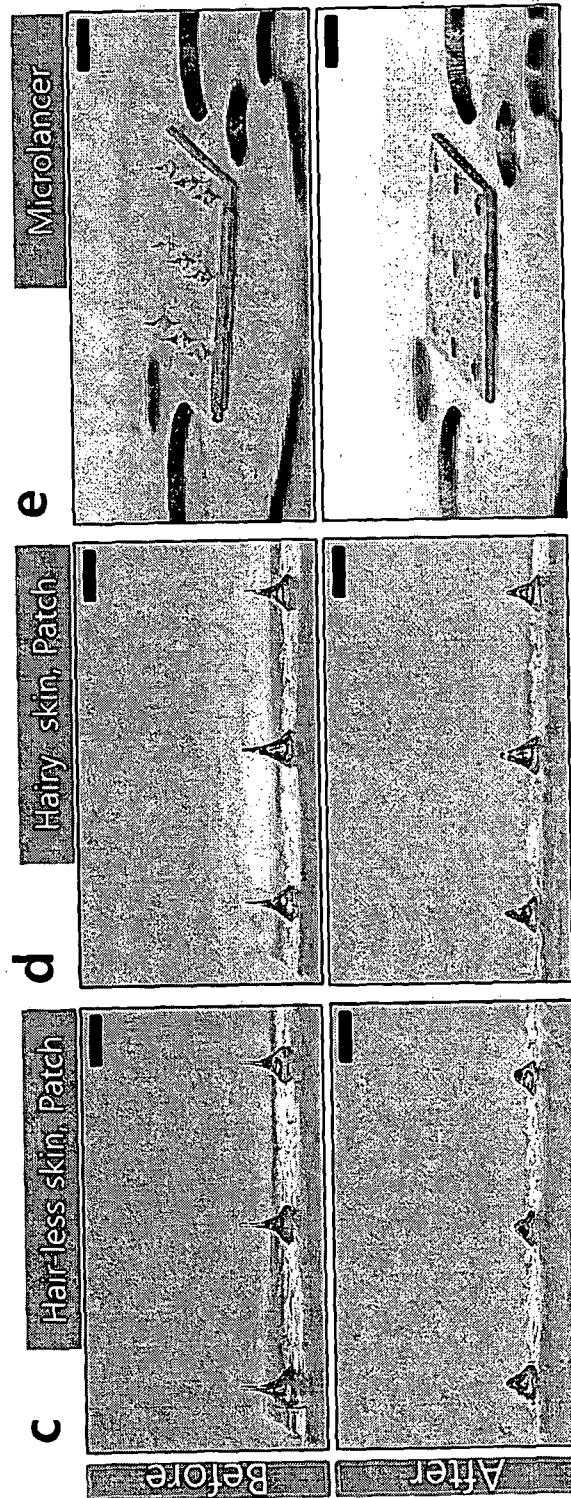


25/34

도 16b

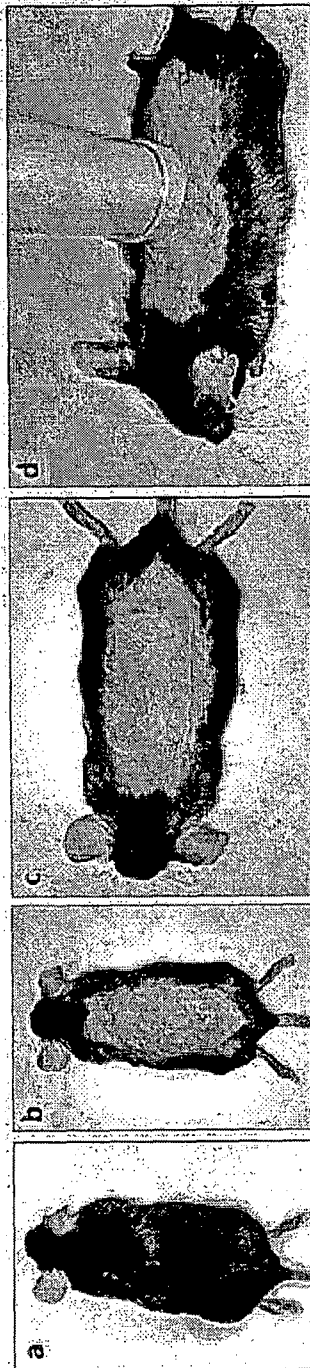


도 16c



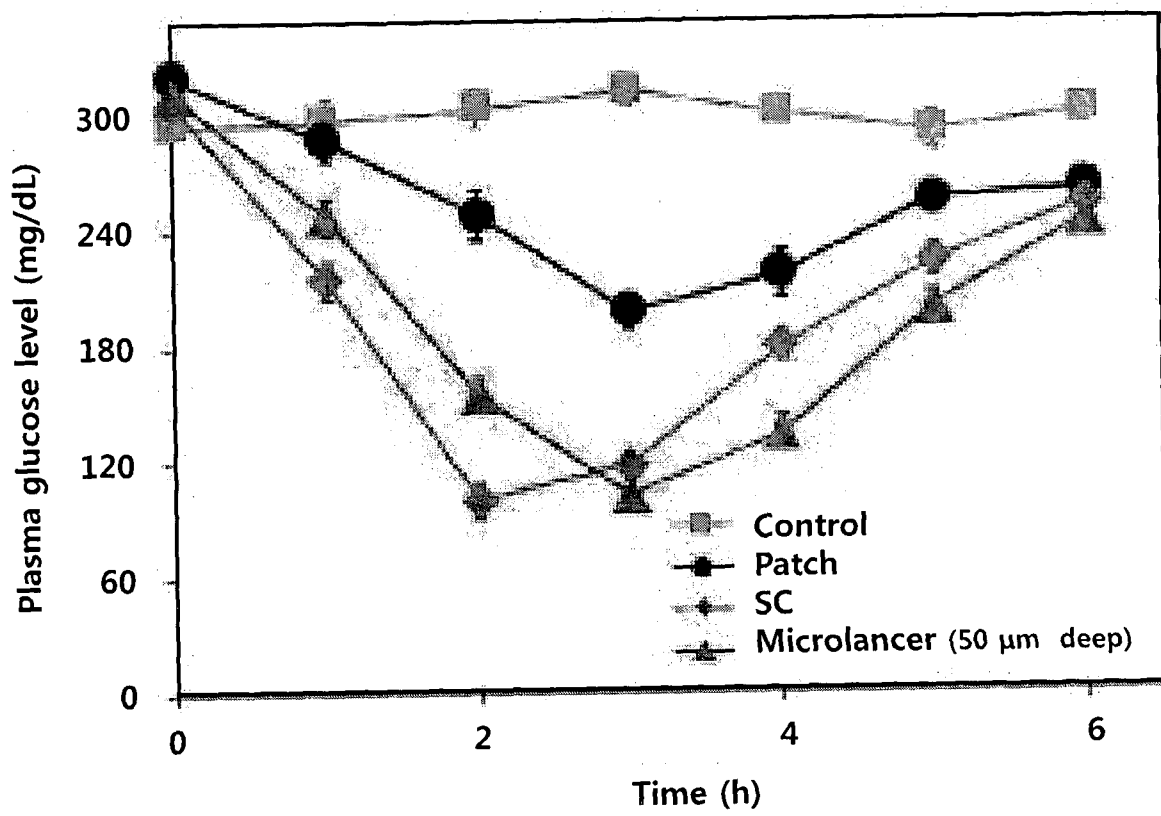
27/34

도 17a



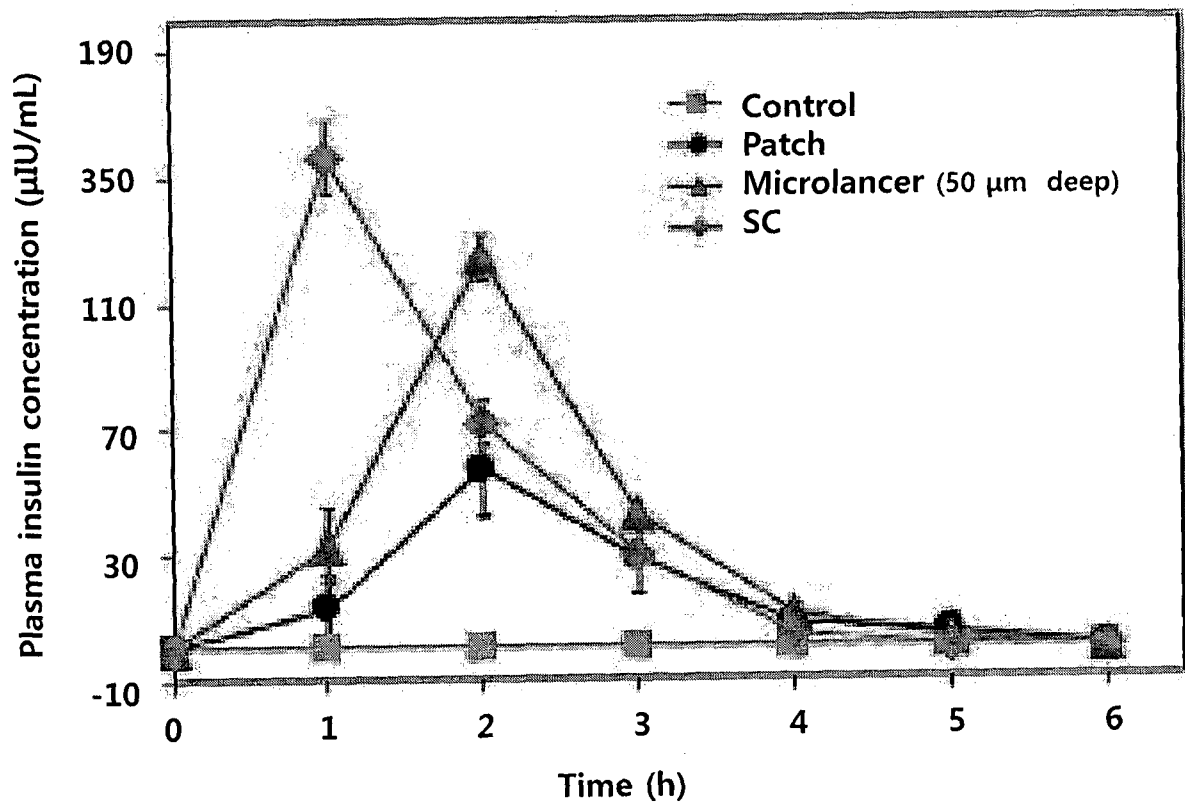
28/34

도 17b

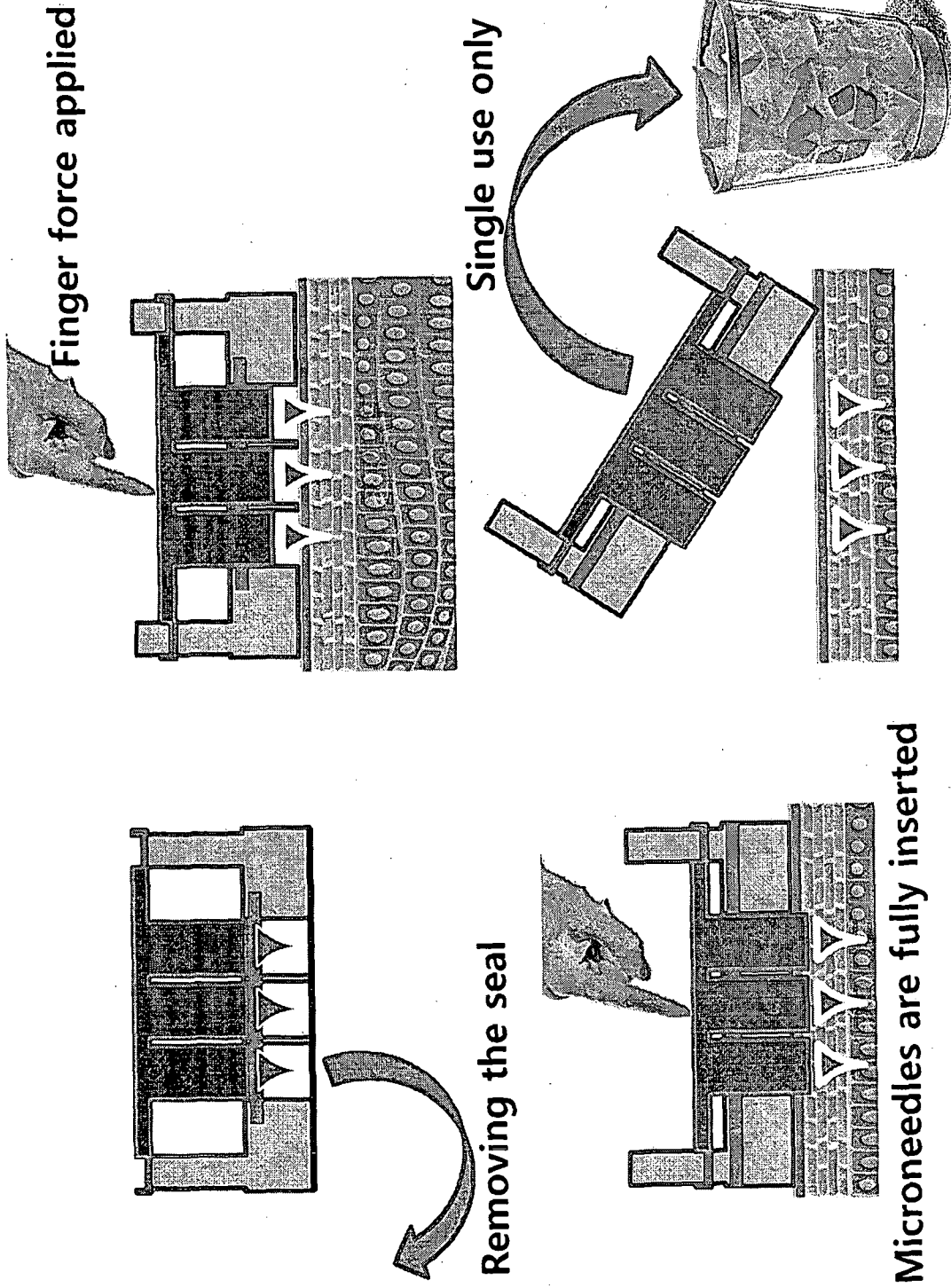


29/34

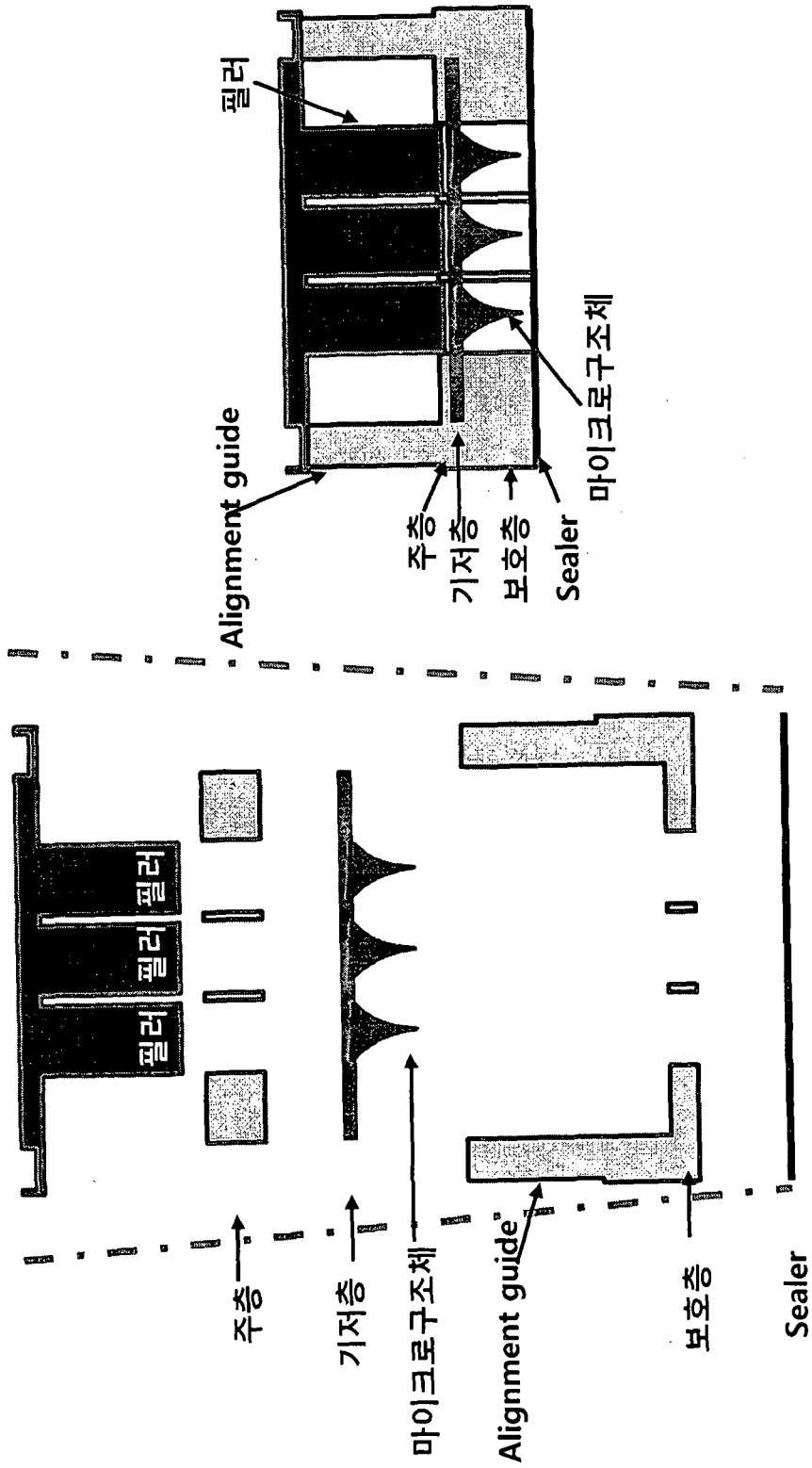
도 17c



18



도 19



32/34

도 20

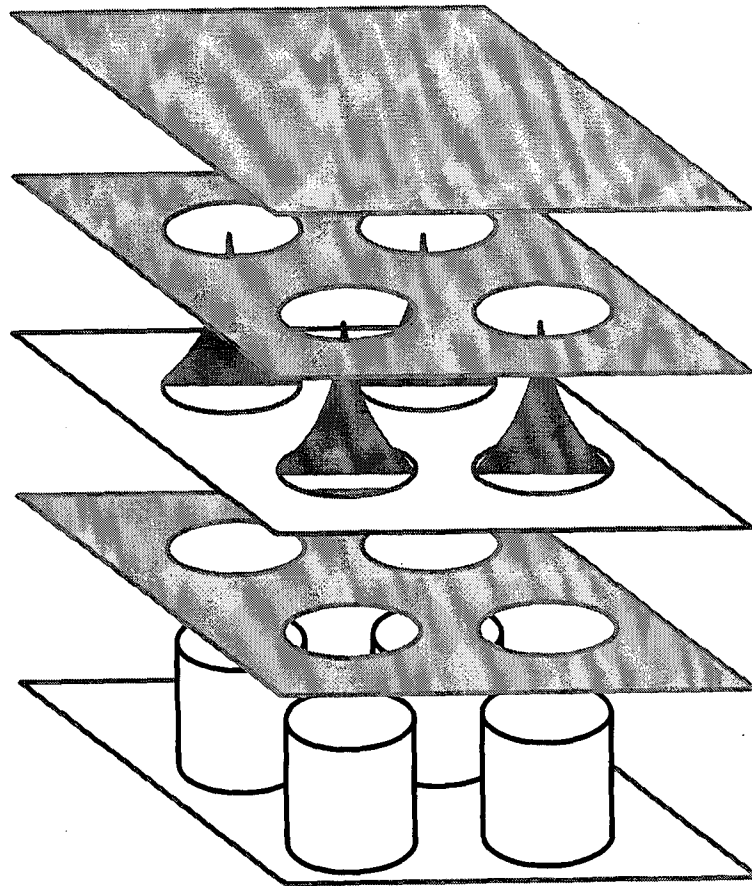
차단막
(Sealing layer) →

보호층 →

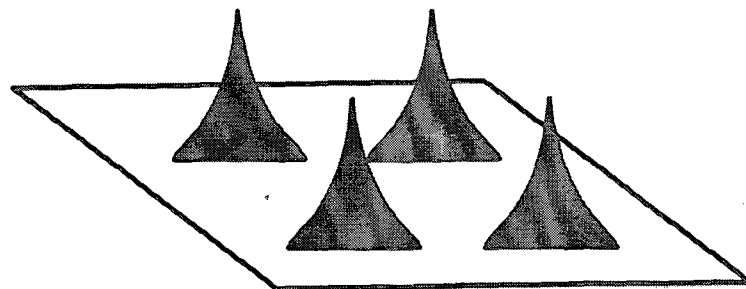
기저층
+ 마이크로 구조체 →

주층 →

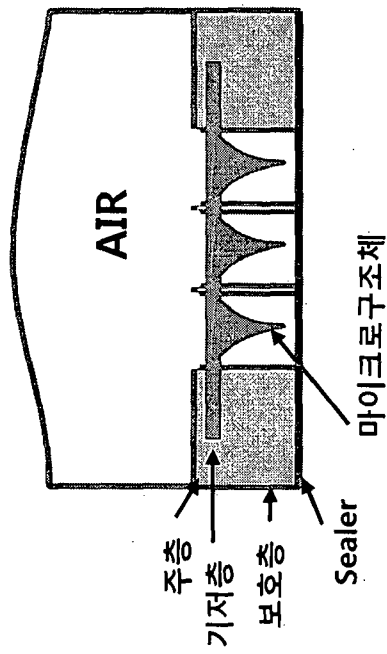
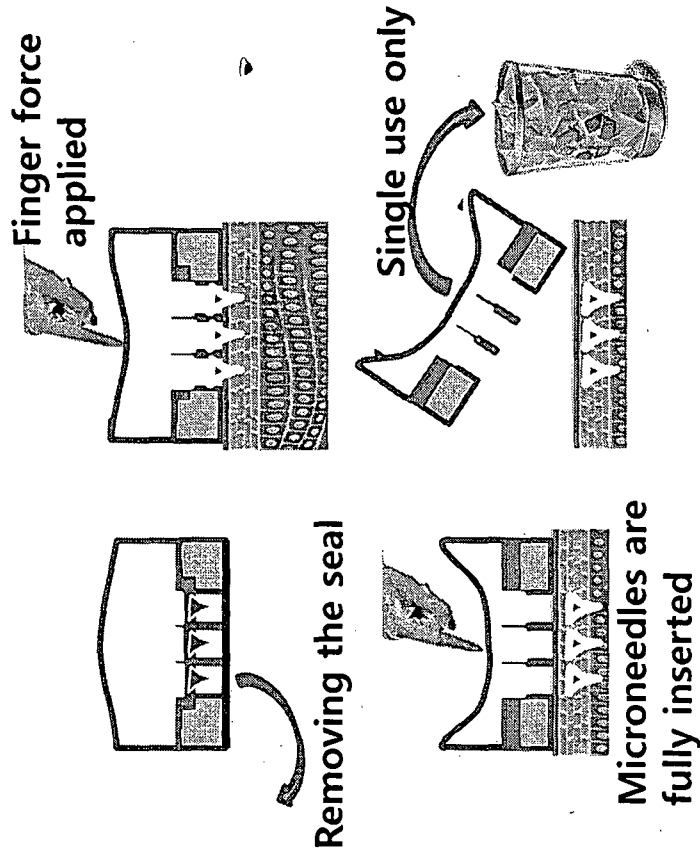
필러 →



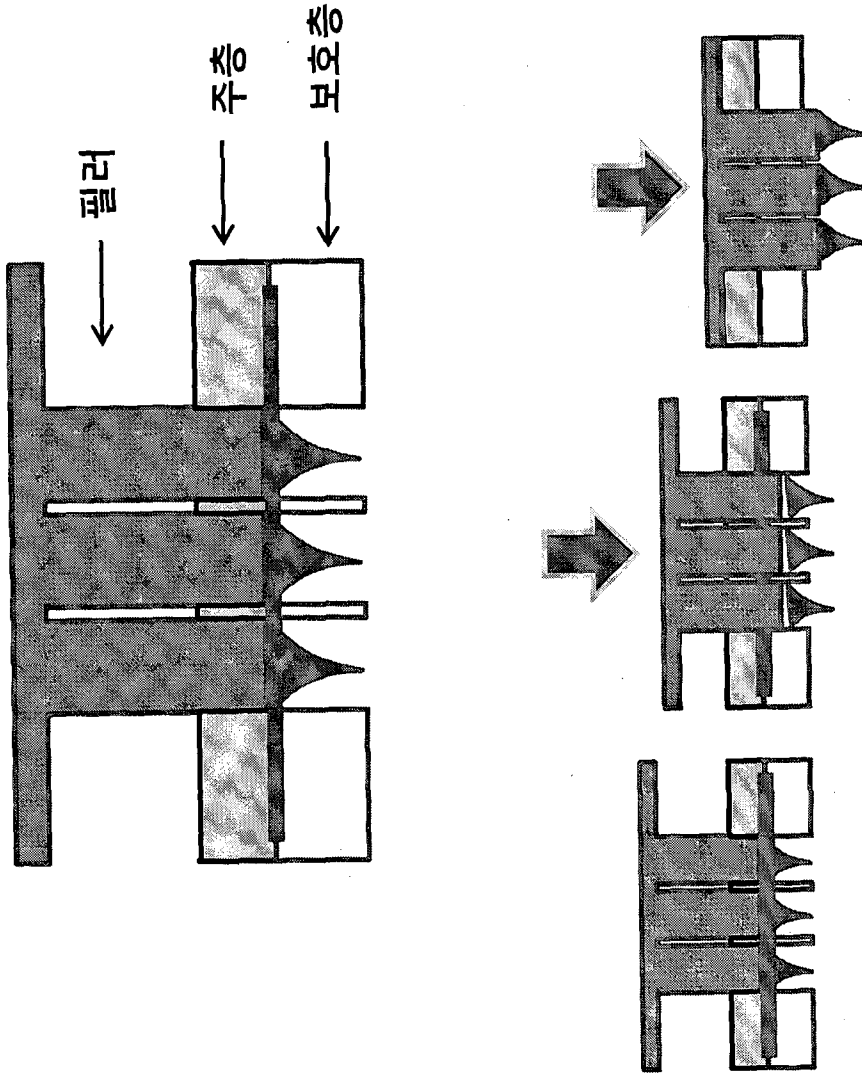
OR



도 21



도 22



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2014/005310

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61M 37/00(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 37/00; A61M 5/158; A61K 48/00

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: microneedle, microstructure, microneedle, shooting, insertion, implant, inject, shooting, biodegradability, biodegrade, filler, plunger

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	KR 10-2008-0051342 A (INDUSTRY-ACADEMIC COOPERATION FOUNDATION, YONSEI UNIVERSITY) 11 June 2008 See abstract, claim 1, figure 1.	1-40
A	KR 10-2013-0012838 A (RAPHAS CO., LTD. et al.) 05 February 2013 See abstract, claim 1, figures 6-7.	1-40
A	KR 10-2013-0058703 A (KIMBERLY-CLARK WORLDWIDE, INC.) 04 June 2013 See abstract, claims 1-2, figures 12a-13.	1-40
A	KR 10-2010-0064669 A (KWAK, Paul) 15 June 2010 See abstract, claims 1-4, figures 1-2.	1-40
A	US 2013-0072902 A1 (TAKADA, K. et al.) 21 March 2013 See abstract, claim 15, figures 1-2.	1-40



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

"I" 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 2014 (27.08.2014)

Date of mailing of the international search report

01 SEPTEMBER 2014 (01.09.2014)

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/KR2014/005310

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
KR 10-2008-0051342 A	11/06/2008	WO 2008-069566 A1	12/06/2008
KR 10-2013-0012838 A	05/02/2013	EP 2737923 A2	04/06/2014
		US 2014-0142492 A1	22/05/2014
		WO 2013-015563 A2	31/01/2013
		WO 2013-015563 A3	21/03/2013
KR 10-2013-0058703 A	04/06/2013	CA 2796196 A1	03/11/2011
		CA 2796198 A1	03/11/2011
		CA 2796965 A1	12/04/2012
		CA 2797202 A1	16/02/2012
		CA 2797204 A1	03/11/2011
		CA 2797205 A1	03/11/2011
		EP 2563450 A2	06/03/2013
		EP 2563451 A2	06/03/2013
		EP 2563452 A2	06/03/2013
		EP 2563453 A2	06/03/2013
		EP 2563454 A2	06/03/2013
		EP 2563455 A1	06/03/2013
		JP 2013-524985 A	20/06/2013
		JP 2013-524986 A	20/06/2013
		JP 2013-524987 A	20/06/2013
		JP 2013-529100 A	18/07/2013
		JP 2013-532997 A	22/08/2013
		KR 10-2013-0058012 A	03/06/2013
		KR 10-2013-0058704 A	04/06/2013
		KR 10-2013-0094213 A	23/08/2013
		KR 10-2013-0094214 A	23/08/2013
		US 2013-0144217 A1	06/06/2013
		US 2013-0144257 A1	06/06/2013
		US 2013-0150822 A1	13/06/2013
		US 2013-0158505 A1	20/06/2013
		US 2013-0165861 A1	27/06/2013
		WO 2011-135530 A2	03/11/2011
		WO 2011-135530 A3	15/03/2012
		WO 2011-135531 A2	03/11/2011
		WO 2011-135531 A3	15/03/2012
		WO 2011-135532 A2	03/11/2011
		WO 2011-135532 A3	15/03/2012
		WO 2011-135533 A2	03/11/2011
		WO 2011-135533 A3	12/04/2012
		WO 2012-020332 A2	16/02/2012
		WO 2012-020332 A3	18/05/2012
		WO 2012-046149 A1	12/04/2012
KR 10-2010-0064669 A	15/06/2010	NONE	
US 2013-0072902 A1	21/03/2013	AU 2012-247089 A1	17/01/2013
		CA 2795995 A1	28/12/2012

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2014/005310

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
		EP 2641614 A1	25/09/2013
		KR 10-2014-0048024 A	23/04/2014
		TW 201309351 A	01/03/2013
		WO 2013-002331 A1	03/01/2013

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC))
A61M 37/00(2006.01)j

B. 조사된 분야

조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재)
A61M 37/00; A61M 5/158; A61K 48/00

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: 마이크로니들, 마이크로구조체, microneedle, 슈팅, 삽입, 임플란트, 인젝트, shooting, 생분해성, biodegrade, 필러, 플러저

C. 관련 문헌

카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
A	KR 10-2008-0051342 A (연세대학교 산학협력단) 2008.06.11 요약, 청구항 1, 도면 1 참조.	1-40
A	KR 10-2013-0012838 A (주식회사 라파스 외 1명) 2013.02.05 요약, 청구항 1, 도면 6-7 참조.	1-40
A	KR 10-2013-0058703 A (김벌리-클라크 월드와이드, 인크.) 2013.06.04 요약, 청구항 1-2, 도면 12a-13 참조.	1-40
A	KR 10-2010-0064669 A (곽 폴) 2010.06.15 요약, 청구항 1-4, 도면 1-2 참조.	1-40
A	US 2013-0072902 A1 (TAKADA, K. 외 1명) 2013.03.21 요약, 청구항 15, 도면 1-2 참조.	1-40

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 2014년 08월 27일 (27.08.2014)	국제조사보고서 발송일 2014년 09월 01일 (01.09.2014)
--	---

ISA/KR의 명칭 및 우편주소 대한민국 특허청 (302-701) 대전광역시 서구 청사로 189, 4동 (둔산동, 정부대전청사) 팩스 번호 +82-42-472-7140	심사관 한인호 전화번호 +82-42-481-3362
---	------------------------------------



국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
KR 10-2008-0051342 A	2008/06/11	WO 2008-069566 A1	2008/06/12
KR 10-2013-0012838 A	2013/02/05	EP 2737923 A2 US 2014-0142492 A1 WO 2013-015563 A2 WO 2013-015563 A3	2014/06/04 2014/05/22 2013/01/31 2013/03/21
KR 10-2013-0058703 A	2013/06/04	CA 2796196 A1 CA 2796198 A1 CA 2796965 A1 CA 2797202 A1 CA 2797204 A1 CA 2797205 A1 EP 2563450 A2 EP 2563451 A2 EP 2563452 A2 EP 2563453 A2 EP 2563454 A2 EP 2563455 A1 JP 2013-524985 A JP 2013-524986 A JP 2013-524987 A JP 2013-529100 A JP 2013-532997 A KR 10-2013-0058012 A KR 10-2013-0058704 A KR 10-2013-0094213 A KR 10-2013-0094214 A US 2013-0144217 A1 US 2013-0144257 A1 US 2013-0150822 A1 US 2013-0158505 A1 US 2013-0165861 A1 WO 2011-135530 A2 WO 2011-135530 A3 WO 2011-135531 A2 WO 2011-135531 A3 WO 2011-135532 A2 WO 2011-135532 A3 WO 2011-135533 A2 WO 2011-135533 A3 WO 2011-135533 A3 WO 2012-020332 A2 WO 2012-020332 A3 WO 2012-046149 A1	2011/11/03 2011/11/03 2012/04/12 2012/02/16 2011/11/03 2011/11/03 2013/03/06 2013/03/06 2013/03/06 2013/03/06 2013/03/06 2013/03/06 2013/03/06 2013/06/20 2013/06/20 2013/06/20 2013/07/18 2013/08/22 2013/06/03 2013/06/04 2013/08/23 2013/08/23 2013/06/06 2013/06/06 2013/06/13 2013/06/20 2013/06/27 2011/11/03 2012/03/15 2011/11/03 2012/03/15 2011/11/03 2012/03/15 2011/11/03 2012/04/12 2012/02/16 2012/05/18 2012/04/12
KR 10-2010-0064669 A	2010/06/15	없음	
US 2013-0072902 A1	2013/03/21	AU 2012-247089 A1 CA 2795995 A1	2013/01/17 2012/12/28

국제조사보고서에서
인용된 특허문헌

공개일

대응특허문헌

공개일

EP 2641614 A1	2013/09/25
KR 10-2014-0048024 A	2014/04/23
TW 201309351 A	2013/03/01
WO 2013-002331 A1	2013/01/03