(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0024157
(43) 공개일자 2022년03월03일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61M 37/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61M 37/0015 (2013.01)
A61M 2037/0023 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2021-7042063
(22) 출원일자(국제) 2020년06월24일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2021년12월22일
(86) 국제출원번호 PCT/JP2020/024859
(87) 국제공개번호 WO 2020/262473
국제공개일자 2020년12월30일
(30) 우선권주장
JP-P-2019-117926 2019년06월25일 일본(JP)
JP-P-2019-219179 2019년12월03일 일본(JP)

(71) 출원인
코스메드 파마소티컬 씨오 쩜 엘티디
일본국 교토후 교토시 미나미쿠 히가시쿠죠 가와니시쵸 32
(72) 발명자
콴, 잉-슈
일본 6018014 교토후 교토시 미나미쿠 히가시쿠죠 가와니시쵸 32 코스메드 파마소티컬 씨오 쩜 엘티디 내
리, 잉-제
일본 6018014 교토후 교토시 미나미쿠 히가시쿠죠 가와니시쵸 32 코스메드 파마소티컬 씨오 쩜 엘티디 내
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
한상욱, 홍미란, 박보현

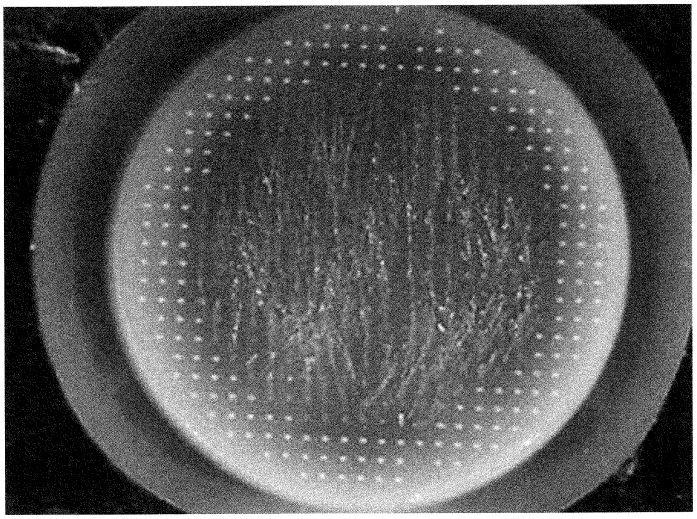
전체 청구항 수 : 총 10 항

(54) 발명의 명칭 **바늘 밀도가 불균일한 마이크로니들 어레이**

(57) 요 약

마이크로니들 어레이의 중앙부에 위치하는 미세 바늘이 피부에 삽입되기 어려운 문제점을 해결한다. 기판과, 기판의 하나의 면에 종횡으로 배치된 복수의 마이크로니들을 구비하는 마이크로니들 어레이에 있어서, 해당 기판의 주변부와 중앙부에서 해당 마이크로니들의 바늘 간격 및 바늘 밀도가 다른 것을 특징으로 하는 마이크로니들 어레이. 상기 마이크로니들의 바늘 밀도는, 상기 기판의 주변부에 비하여 중앙부에 있어서 성긴 것이 바람직하고, 상기 마이크로니들의 바늘 간격은, 상기 기판의 주변부에 비하여 중앙부에 있어서 넓은 것이 바람직하다.

대 표 도 - 도7b



(52) CPC특허분류
A61M 2037/0046 (2013.01)
A61M 2205/0244 (2013.01)
(72) 발명자
야마시타, 히로후미
일본 6018014 교토후 교토시 미나미쿠 히가시쿠죠 가와니시쵸 32 코스메드 파마소티컬 씨오 쩜 엘티디 내
가지야마, 겐지
일본 6018014 교토후 교토시 미나미쿠 히가시쿠죠 가와니시쵸 32 코스메드 파마소티컬 씨오 쩜 엘티디 내
가미야마, 후미오
일본 6018014 교토후 교토시 미나미쿠 히가시쿠죠 가와니시쵸 32 코스메드 파마소티컬 씨오 쩜 엘티디 내

명 세 서

청구범위

청구항 1

기판과, 기판의 하나의 면에 종횡으로 배치된 복수의 마이크로니들을 구비하는 마이크로니들 어레이에 있어서, 해당 기판의 주변부와 중앙부에서 해당 마이크로니들의 바늘 간격 및 바늘 밀도가 다른 것을 특징으로 하는 마이크로니들 어레이.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 마이크로니들의 바늘 밀도가, 상기 기판의 주변부에 비하여 중앙부에 있어서 성긴 마이크로니들 어레이.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 마이크로니들의 바늘 간격이, 상기 기판의 주변부에 비하여 중앙부에 있어서 넓은 마이크로니들 어레이.

청구항 4

제2항에 있어서, 상기 마이크로니들의 바늘 밀도가, 상기 기판의 주변부에서는 600 내지 1500개/㎠이고, 상기 기판의 중앙부에서는 100 내지 800개/㎠이고, 기판의 중앙부에서의 바늘 밀도는 기판의 주변부에서의 바늘 밀도보다 작은 마이크로니들 어레이.

청구항 5

제2항에 있어서, 상기 마이크로니들의 바늘 밀도가, 상기 기판의 주변부에서는 400 내지 2000개/㎠이고, 상기 기판의 중앙부에서는 0 내지 99개/㎠인 마이크로니들 어레이.

청구항 6

제2항에 있어서, 상기 마이크로니들의 바늘 밀도가, 상기 기판의 주변부에서는 400 내지 2000개/㎠이고, 해당 주변부에 있어서의 마이크로니들 배치가 적어도 2열이고, 상기 기판의 중앙부에서는 0개/㎠인 마이크로니들 어레이.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 기판의 면이 원 혹은 타원이고, 해당 기판의 중앙부가 해당 원 혹은 해당 타원의 중심으로부터 반경의 9/10 또는 그 이하의 원주의 내부이고, 해당 기판의 주변부가 해당 중앙부의 외측인 마이크로니들 어레이.

청구항 8

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 기판의 면이 사각이고, 해당 기판의 중앙부가 해당 사각의 중심으로부터 대각선의 9/10 또는 그 이하의 지점의 4점을 연결하는 4변의 내부이고, 해당 기판의 주변부가 해당 중앙부의 외측인 마이크로니들 어레이.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 기재된 마이크로니들 어레이에 점착 시트를 더 갖는 마이크로니들 패치.

청구항 10

제9항에 있어서, 상기 점착 시트의 점착면에 부착되어 있는 이형 시트를 더 갖는 마이크로니들 패치.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 바늘 밀도가 불균일한 마이크로니들 어레이의 기술에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 약물을 사람의 체내에 투여하는 방법으로서, 경구적 투여와 경피적 투여가 자주 사용되고 있다. 주사는 대표적인 경피적 투여법이다. 그러나, 주사는 의사·간호사와 같은 전문가의 손을 빌리지 않으면 안되며, 고통을 수반하여, 많은 사람들에게 있어서 환영받지 못하는 방법이다. 이에 대해 최근 마이크로니들 어레이를 이용한, 고통을 수반하지 않는 경피적 투여법이 주목받아 왔다(비특허문헌 1).

[0003] 약물의 경피적 투여 시, 피부 각질층은 약물 투과의 배리어로서 작용하며, 단순히 피부 표면에 약물을 도포하는 것만으로는 투과성이 반드시 충분하지는 않다. 이에 대해 미소한 바늘, 즉 마이크로니들을 사용하여 각질층을 천공함으로써, 도포법보다 약물 투과 효율을 현저히 향상시킬 수 있다. 이 마이크로니들을 기판 상에 다수 집적한 것이 마이크로니들 어레이이다. 또한, 마이크로니들 어레이에, 마이크로니들 어레이를 피부에 부착시키기 위한 점착 시트나 점착면을 보호하는 이형 시트 등을 부가하여 사용하기 쉬운 제품으로 한 것을 마이크로니들 패치라고 한다.

[0004] 마이크로니들의 소재로서는, 당초, 금속이나 실리콘이 사용되고 있었지만, 그 후 각종 고분자 소재가 가공성의 점에서 주목받아 왔다. 특히, 소재로서 당질 등의 체내에서 대사에 의해 소실되는 물질을 사용하여 마이크로니들을 제작하면, 가령 니들이 부러져 피부 내에 잔존하였다고 해도 사고로는 되지 않는다.

[0005] 특허문헌 및 학술문헌 등에서 알려져 있는 마이크로니들 패치는 마이크로니들 어레이 기판이 평면이고, 그 위에 길이가 균일한 미세 바늘이 균일한 밀도로 수직으로 서 있는 것이다. 본 발명자들이 현재까지 제작하여 특허출원에 이르고 있는 마이크로니들 패치도 그 범주였다(특허문헌 1, 2). 특허문헌 1 및 2에 개시되어 있는 마이크로니들은 (원)뿔형, (원)뿔대형 또는 코니데형이며, 마이크로니들과 마이크로니들의 피치는 0.4 내지 1.0㎜가 바람직하다고 기재되어 있다. 또한, 근년 특허 출원되고 있는 마이크로니들 제제 및 그의 제조 방법에 관해서도, 마이크로니들의 피부에 대한 천자를 확실하게 하는 목적(특허문헌 3, 4), 마이크로니들에 대한 약제의 담지를 균일하게 하는 목적(특허문헌 5, 6) 등으로, 여러 가지 개량이 이루어지고 있다.

[0006] 특허문헌 3에서는, 침상체 디바이스(마이크로니들 어레이)가 돌기부가 각뿔 형상이며, 각뿔 형상의 2개의 측면으로 형성되는 날이 기판 표면 상의 소정의 위치를 중심점으로 하는 원의 접선 방향이 되도록 배치되는 것이 기재되어 있다.

[0007] 특허문헌 4에서는, 히알루론산 등을 함유하는 용해형 마이크로니들 제제는 인접하는 바늘부의 거리가 실질적으로 동등하며, 1㎜당 약 1 내지 10개의 바늘이 배열되어 있고, 바늘부의 밀도는 1㎠당 100 내지 10000개가 바람직한 것이 기재되어 있다.

[0008] 특허문헌 5의 마이크로니들 어레이의 제조 방법에 의해 제조되는 마이크로니들 어레이는, 통증을 수반하지 않고 소정의 약제를 투여할 수 있는 견지로부터, 바늘의 밀도는 1 내지 200개/㎠가 바람직한 것이 기재되어 있다.

[0009] 특허문헌 6의 마이크로니들 디바이스의 제조 방법에 의해 제조되는 마이크로니들 디바이스는, 바늘의 횡렬에 대하여 1㎜당 약 1 내지 10개의 밀도가 되도록 간격을 두고 마련되며, 횡렬 내의 바늘의 공간에 대하여 동등한 거리만큼 서로 이격되어 있고, 1㎠당 100 내지 10000개의 바늘 밀도를 갖는 것이 기재되어 있다.

[0010] 이와 같이 특허문헌 1, 2, 4 내지 6의 마이크로니들은 기판 상에 등간격으로 마련되며, 단위 면적당의 바늘 밀도도 일정하다. 한편, 특허문헌 3에서는 침상체 디바이스(마이크로니들 어레이)의 기판이 평면이고, 침상체의 날은 원의 접선 방향에 배치되고, 그 배치 패턴은, 원 중심으로부터 외주를 향하여 방사선 형상(도 3), 원 중심으로부터 외주를 향하여 넓어지는 소용돌이 선 형상(도 4), 중심축으로부터 편심된 선 형상(도 5의 (a)), 비선대칭인 복수의 선 형상(도 5의 (b)) 등이 개시되어 있는데, 접선 방향에 인접하는 날은 등간격이며, 침상체의 기판 전체에 밸런스 좋게 거의 균등하게 배치되어 있다.

[0011] 마이크로니들의 바늘 밀도와 바늘의 피부 투과성에 관해서는, 900개/㎠의 니들을 갖는 마이크로니들 어레이가 400개/㎠의 니들을 갖는 마이크로니들 어레이에 비하여 피부 투과성이 나쁘다는 기술이 있다(비특허문헌 2).

선행기술문헌

특허문헌

[0012] (특허문헌 0001) 일본 특허 공개 제2009-273872호 공보

(특허문헌 0002) 일본 특허 공개 제2010-029634호 공보

(특허문헌 0003) 일본 특허 공개 제2017-074196호 공보

(특허문헌 0004) 일본 특허 공개 제2016-175853호 공보

(특허문헌 0005) 일본 특허 공개 제2015-109963호 공보

(특허문헌 0006) 일본 특허 공개 제2017-047075호 공보

비특허문헌

[0013] (비특허문헌 0001) 권영숙, 가미야마 후미오 「마이크로니들 제품화에 대한 도정」, 약제학, 사단 법인 일본 약제학회, 2009년 9월, 제69권, 제4호, p.272-276

(비특허문헌 0002) G. Ya, et al., Evaluation needle length and density of microneedle arrays in the pretreatment of skin for transdermal drug delivery, International Journal of Pharmaceutics 391(2010) 7-12

발명의 내용

해결하려는 과제

[0014] 지금까지의 마이크로니들 패치를 테스트를 위해 동물 피부에 투여함에 있어서는, 애플리케이터에 의해 마이크로니들 패치의 배후로부터 고속으로 타격하고, 그 충격에 의한 에너지를 마이크로니들 패치에 부여하여 피부에 대한 미세 바늘 삽입을 실현한다. 현재까지 알려져 있는 애플리케이터의 마이크로니들 패치를 충격하는 면은 평면이다. 이러한 시스템을 사용하여 동물 혹은 사람에 투여하는 과정에 있어서, 본 발명자들은 이하의 현상을 알아차렸다.

[0015] 1. 바늘의 밀도가 지나치게 높으면, 동물 및 사람 피부에 대한 삽입이 곤란하게 된다(현상 1).

[0016] 본 발명자들의 지견에 따르면, 바늘 밀도가 1500개/㎠보다 커지면 바늘의 피부 투과가 곤란하게 되는 경향이 있었다. 물론, 이 숫자는 피부의 단단함, 바늘의 가는 정도 및 강도, 애플리케이터의 충격 강도 등 많은 팩터에 좌우되는 숫자이므로, 어디까지나 기준이기는 하다. 보다 대량의 유가물을 마이크로니들에 함침(용해형 마이크로니들의 경우) 혹은 도포(도포형 마이크로니들의 경우)하여 단위 면적당의 약물 함량을 보다 크게 하는 것이 중요한 마이크로니들 시스템에 있어서, 안정적으로 삽입 가능한 바늘 밀도는 매우 중요한 마이크로니들 어레이의 구조적 팩터이다.

[0017] 본 발명자들에 앞서, 비특허문헌 2에 900개/㎠의 니들을 갖는 마이크로니들 어레이는 400개/㎠의 니들을 갖는 마이크로니들 어레이에 비하여 피부 투과성이 나쁘다는 기술이 있다.

[0018] 2. 상기 현상 1을 상세하게 해석하면, 마이크로니들 어레이의 중앙부는 주변부와 비교하여 보다 피부 삽입이 곤란하다(현상 2).

[0019] 현상 2에 관하여 문헌을 조사하였지만, 이러한 현상을 지적한 문헌은 눈에 띄지 않았다.

[0020] 본 발명의 목적은, 마이크로니들 어레이의 중앙부에 위치하는 미세 바늘이 피부에 삽입되기 어려운 문제점을 해결하는 데 있다.

과제의 해결 수단

[0021] 상기 과제를 해결하기 위해, 본 발명자들은 현상 2(중앙부에 있어서 미세 바늘이 피부 삽입되기 어려움)에 관한 모델 실험을 피부 대신에 파라필름을 사용하여 실시하였다. 파라필름(두께 140㎛)을 8매 겹치고, 그 위에 바늘 밀도가 다른 미세 바늘을 갖는 마이크로니들 패치(면적=0.8㎠)를 얹고, 애플리케이터(국제 공개 제2018/124290

호 또는 일본 특허 공개 제2017-185162호 공보)에 의해 충격하고, 파라필름에 대한 삽입 거동을 상세하게 조사하였다. 파라필름을 피부 대체물로 하여 마이크로니들의 삽입 거동을 해석하는 것은 이미 문헌(Int. J. Pharmaceutics 480(2015) 152-157)에 의해 알려져 있으며, 피부 삽입 거동과 신뢰해야 할 상관이 있다.

[0022] 그 결과, 바늘 밀도가 중앙부에 있어서 주변부보다 작도록 미세 바늘이 배치된 마이크로니들 어레이를 사용함으로써, 바늘 밀도가 전체면에 있어서 동일한 마이크로니들 어레이보다 총 바늘 개수를 증대시키고, 게다가 모든 바늘을 피부에 안정 삽입 가능한 것을 발견하고, 본 발명을 완성하기에 이르렀다. 본 발명은 이하에 나타내는 바와 같다.

[0023] [1] 기판과, 기판의 하나의 면에 종횡으로 배치된 복수의 마이크로니들을 구비하는 마이크로니들 어레이에 있어서, 해당 기판의 주변부와 중앙부에서 해당 마이크로니들의 바늘 간격 및 바늘 밀도가 다른 것을 특징으로 하는 마이크로니들 어레이.

[0024] [2] 상기 마이크로니들의 바늘 밀도가, 상기 기판의 주변부에 비하여 중앙부에 있어서 성긴, [1]에 기재된 마이크로니들 어레이.

[0025] [3] 상기 마이크로니들의 바늘 간격이, 상기 기판의 주변부에 비하여 중앙부에 있어서 넓은, [1] 또는 [2]에 기재된 마이크로니들 어레이.

[0026] [4] 상기 마이크로니들의 바늘 밀도가, 상기 기판의 주변부에서는 600 내지 1500개/㎠이고, 상기 기판의 중앙부에서는 100 내지 800개/㎠이고, 기판의 중앙부에서의 바늘 밀도는 기판의 주변부에서의 바늘 밀도보다 작은, [2]에 기재된 마이크로니들 어레이.

[0027] [5] 상기 마이크로니들의 바늘 밀도가, 상기 기판의 주변부에서는 400 내지 2000개/㎠이고, 상기 기판의 중앙부에서는 0 내지 99개/㎠인, [2]에 기재된 마이크로니들 어레이.

[0028] [6] 상기 마이크로니들의 바늘 밀도가, 상기 기판의 주변부에서는 400 내지 2000개/㎠이고, 해당 주변부에 있어서의 마이크로니들 배치가 적어도 2열이고, 상기 기판의 중앙부에서는 0개/㎠인, [2]에 기재된 마이크로니들 어레이.

[0029] [7] 상기 기판의 면이 원 혹은 타원이고, 해당 기판의 중앙부가 해당 원 혹은 해당 타원의 중심으로부터 반경의 9/10 또는 그 이하의 원주의 내부이고, 해당 기판의 주변부가 해당 중앙부의 외측인, [1] 내지 [6] 중 어느 것에 기재된 마이크로니들 어레이.

[0030] [8] 상기 기판의 면이 사각이고, 해당 기판의 중앙부가 해당 사각의 중심으로부터 대각선의 9/10 또는 그 이하의 지점의 4점을 연결하는 4변의 내부이고, 해당 기판의 주변부가 해당 중앙부의 외측인, [1] 내지 [6] 중 어느 것에 기재된 마이크로니들 어레이.

[0031] [9] [1] 내지 [8] 중 어느 것에 기재된 마이크로니들 어레이에 점착 시트를 더 갖는 마이크로니들 패치.

[0032] [10] 상기 점착 시트의 점착면에 부착되어 있는 이형 시트를 더 갖는, [9]에 기재된 마이크로니들 패치.

발명의 효과

[0033] 본 발명의 마이크로니들 어레이는 마이크로니들의 바늘 밀도에 밀도차를 설정함으로써, 바늘 밀도가 균일한 마이크로니들 어레이에 비하여 보다 많은 바늘을 확실하게 피부에 천자할 수 있고, 그에 의해 단위 면적당의 약물 함량을 보다 크게 하며, 또한 약물을 확실하게 경피 송달할 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0034] 도 1은, 단차를 갖는 마이크로니들의 모식도이다.

도 2는, 이형 시트를 갖는 마이크로니들 패치의 일 양태를 도시하는 도면이다.

도 3은, 실시예 1에서 제조한 마이크로니들 어레이의 사진이다.

도 4는, 실시예 1에서 제조한 마이크로니들 어레이의 확대 사진이다.

도 5는, 실시예 1에서 제조한 마이크로니들 어레이의 바늘의 형상을 도시하는 현미경 사진이다.

도 6은, 실시예 1에서 제조한 마이크로니들 어레이의 바늘을 관통시킨 후의 파라필름의 현미경 사진이다.

도 7a는, 비교예 3에서 제조한 마이크로니들 어레이의 확대 사진이다.

도 7b는, 실시예 2에서 제조한 마이크로니들 어레이의 확대 사진이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0035] 마이크로니들 어레이의 기판

[0036] 마이크로니들 어레이의 기판의 재료, 형상 및 크기는 특별히 한정되지 않으며, 종래 사용되어 온 것을 사용할 수 있다.

[0037] 기판과 마이크로니들의 기제는 동일한 것을 기본으로 하지만, 다른 기제여도 된다.

[0038] 상기 기제로서는, 실리콘, 이산화규소, 세라믹, 유리, 금속(스테인리스, 티타늄, 니켈, 몰리브덴, 크롬, 코발트 등) 및 합성 또는 천연의 수지 소재 등을 들 수 있다. 합성 또는 천연의 수지 소재로서는, 폴리락트산, 폴리글리콜산, 폴리(락트산-글리콜산) 공중합체, 카프로노락톤, 폴리우레탄, 폴리비닐피롤리돈, 히드록시프로필셀룰로오스, 폴리비닐알코올 등의 수용성 혹은 생체 분해성 폴리머, 또는 나일론, 폴리카르보네이트, 폴리메타크릴산, 에틸렌비닐아세테이트, 폴리테트라플루오로에틸렌, 폴리옥시메틸렌, 폴리에틸렌테레프탈레이트, COP(사이클릭올레핀 폴리머) 등의 생체 비분해성 폴리머를 들 수 있다. 히알루론산, 히알루론산나트륨, 히알루론산 유도체, 풀루란, 덱스트란, 덱스트린, 콘드로이틴황산 등의 다당류여도 된다. 기제는 이들 중에서 1종 또는 2종 이상을 혼합하여 사용할 수 있다.

[0039] 기판의 형상은 임의의 형상으로 할 수 있다. 일례로서 원형, 타원형, 삼각형, 사각형, 다각형 등을 기본으로 하고, 적용 부위(피부)에 맞추어 더 변형된 것이어도 된다. 기판의 크기는 직경(장경) 또는 한 변(긴 변)의 길이로 대표하여 나타내면, 통상 0.2 내지 10㎝이며, 0.5 내지 5㎝가 바람직하다.

[0040] 기판의 면적은 통상 0.05 내지 100㎠이며, 취급 용이성의 관점에서 0.1 내지 10㎠ 정도가 바람직하고, 0.5 내지 5㎠ 정도가 보다 바람직하다.

[0041] 기판의 두께는 기제의 재질에 따라 다르지만, 통상 50 내지 2000㎛이며, 100 내지 1000㎛가 바람직하다.

[0042] 마이크로니들의 형상

[0043] 마이크로니들 어레이를 구성하는 마이크로니들은 약물의 경피 흡수를 확실하게 하기 위해, 바늘 길이가 100㎛ 이상 2,000㎛ 이하이고, 바람직하게는 200 내지 1,000㎛이다.

[0044] 바늘의 선단부 정점의 크기를 직경으로서 나타내면, 피부에 대한 자입의 용이성과 피부에 대한 약물 잔여를 저감시키기 위해 80㎛ 이하이며, 30㎛ 이하가 바람직하다.

[0045] 개개의 마이크로니들로서는, 저면이 원인 원기둥상 혹은 원뿔상, 저면이 타원인 타원기둥상 혹은 타원뿔상, 저면이 삼각형인 삼각기둥 혹은 삼각뿔, 저면이 사각형인 사각기둥상 혹은 사각뿔상, 또는 저면이 다각형인 다각기둥 혹은 다각뿔을 들 수 있다. 저면의 크기는 타원의 경우, 장경을 직경으로서 나타내고, 단경은 타원을 형성 가능한 한에 있어서 장경보다 짧다. 삼각형 내지 다각형의 경우, 한 변을 대표로서 나타내도 되고, 대각선을 대표로서 나타내도 된다. 마이크로니들이 원뿔상인 경우에는, 그의 저면에 있어서의 직경은 100 내지 400㎛ 정도이며, 150 내지 300㎛ 정도가 바람직하다.

[0046] 본 발명에 있어서의 마이크로니들은 단차를 가져도 된다. 여기서 단차란, 마이크로니들의 어느 점에서부터 선단 방향을 향하여 마이크로니들의 단면적이 불연속적으로 축소되고, 단면이 도 1에 도시하는 바와 같은 계단상을 나타내고 있는 것을 말한다. 단차를 갖는 마이크로니들의 형상을 도 1을 참조하면서 설명한다. 단차 구비 마이크로니들에 있어서, 선단부(1)의 길이를 50 내지 500㎛로 하고, 나머지를 저부(3)로 하는 것이 바람직하다. 선단부와 저부의 단차의 에지(2)의 크기는 10㎛보다 크고 100㎛보다 작게 하는 것이 바람직하다. 14 내지 50㎛로 하는 것이 보다 바람직하다. 도면 부호 4는 마이크로니들 어레이의 기판을 나타낸다.

[0047] 또한, 단차의 에지(2)는 공작 정밀도의 범위에서 마이크로니들의 축에 대하여 직교하는 면(기판에 평행인 면)이다. 또한 단차의 에지(2)의 크기란, 단차의 부분에 있어서의 선단부와 저부의 반경의 차를 말한다. 선단부 및 저부는 마이크로니들의 형상에 따라 다르다.

[0048] 바람직한 양태로서, 본 발명의 마이크로니들의 형상은 원뿔형이다. 마이크로니들의 전체 길이(바늘 길이)는 70 내지 1000㎛ 정도가 바람직하다. 단차 구비 마이크로니들에 있어서 선단부(1)의 길이를 50 내지 500㎛로 하고, 나머지를 저부로 하는 것이 바람직하며(2단 바늘), 혹은 3단 바늘에 있어서는 나머지를 중간부 및 저부로 한다.

선단부와 중간부 및 중간부와 저부의 단차의 에지(2)의 크기는 10㎛보다 크고 100㎛보다 작게 하는 것이 바람직하다. 14 내지 50㎛로 하는 것이 보다 바람직하다.

[0049] 기판 상의 마이크로니들의 배치

[0050] 본 발명의 마이크로니들 어레이는, 기판의 하나의 면에 종횡으로 배치된 복수의 마이크로니들을 구비하며, 기판의 주변부와 중앙부에서 마이크로니들의 바늘 간격 및 바늘 밀도가 다르다.

[0051] 마이크로니들의 바늘 밀도는 바늘의 확실한 피부 천자성의 관점에서, 기판의 주변부에 비하여 중앙부에 있어서 성긴 것이 바람직하다. 또한, 마이크로니들의 바늘 간격도, 기판의 주변부에 비하여 중앙부에 있어서 넓은 것이 바람직하다.

[0052] 적합한 예로서, 마이크로니들의 바늘 밀도는 기판의 주변부에서는 600 내지 1500개/㎠이고, 기판의 중앙부에서는 100 내지 800개/㎠이다. 보다 바람직하게는 기판의 주변부에서는 700 내지 1000개/㎠이고, 기판의 중앙부에서는 300 내지 800개/㎠이다. 여기서, 기판의 중앙부에서의 바늘 밀도는 기판의 주변부에서의 바늘 밀도보다 작은 수치가 선택된다.

[0053] 적합한 다른 예로서, 기판의 중앙부의 바늘 밀도는 100개/㎠ 미만, 구체적으로는 0 내지 99개/㎠여도 된다. 이 경우, 기판의 주변부에서는 400 내지 2000개/㎠이고, 보다 바람직하게는 600 내지 1500개/㎠이다.

[0054] 마이크로니들의 바늘 간격은, 기판의 중앙부의 면적과 주변부의 면적의 비율, 그리고 마이크로니들의 바늘 밀도로부터 적절한 간격을 설정할 수 있다.

[0055] 기판의 면이 원 혹은 타원인 경우, 마이크로니들 어레이의 피부 삽입이 곤란한 영역을 관찰한 결과에 기초하면, 기판의 중앙부는 원 혹은 타원의 중심으로부터 반경의 9/10 혹은 2/3 또는 그 이하의 원주의 내부이며, 기판의 주변부는 해당 중앙부의 외측인 것이 바람직하다.

[0056] 기판의 면이 사각인 경우, 기판의 중앙부는 사각의 중심으로부터 대각선의 9/10 혹은 2/3 또는 그 이하의 지점의 4점을 연결하는 4변의 내부이며, 기판의 주변부는 해당 중앙부의 외측인 것이 바람직하다.

[0057] 또한, 기판의 주변부의 마이크로니들의 배치는 적어도 2열 있는 것이 바람직하다.

[0058] 마이크로니들 패치

[0059] 본 발명의 마이크로니들 패치는 상기 마이크로니들 어레이에 점착 시트를 더 갖는다. 점착 시트는, 전형적으로는 필름의 기재로서 폴리우레탄, 폴리에틸렌, 폴리에스테르, 종이 등을 사용하고, 두께 5 내지 50㎛ 정도로 성형한 필름 상에, 아크릴계 내지는 고무계 점착제를 5 내지 50㎛ 정도 도포한 것이다. 점착 시트의 형상은 특별히 제한은 없지만, 마이크로니들 어레이의 형상에 유사시켜 원형, 타원형, 곡옥형 등이 바람직하다.

[0060] 본 발명의 마이크로니들 패치는 점착 시트의 점착면을 보호하고, 유연한 마이크로니들 어레이를 유지하여 취급이 용이하도록, 점착 시트의 점착면에 부착되어 있는 이형 시트를 더 갖는 것이어도 된다.

[0061] 이형 시트에 대해서는, 일본 특허 공개 제2014-028108호 공보에 개시되어 있는 보호 이형 시트를 사용할 수 있다. 이형 시트를 갖는 마이크로니들 패치의 일 구체예를 도 2에 도시한다.

[0062] 마이크로니들에 유지되는 약물

[0063] 본 발명의 마이크로니들 어레이는, 마이크로니들의 기제가 수용성 고분자인 경우, 기제 중에 약물을 함유하는 것이어도 된다. 혹은, 본 발명의 마이크로니들 어레이는 마이크로니들의 선단부에 약물 도포층을 갖는 것이어도 된다.

[0064] 여기서 약물이란, 피부에 작용하거나 혹은 피부를 투과하여, 어떠한 유익한 작용을 발생시키는 화합물을 모두 포함한다. 본 발명의 목적에 적합한 약물의 예로서는, 예를 들어 생리 활성 펩티드류와 그의 유도체, 핵산, 올리고뉴클레오티드, 각종 항원 단백질, 박테리아, 바이러스의 단편 등을 들 수 있다. 상기 생리 활성 펩티드류와 그의 유도체로서는, 예를 들어 칼시토닌, 부신 피질 자극 호르몬, 부갑상선 호르몬(PTH), hPTH(1→34), 인슐린, 엑센딘, 세크레틴, 옥시토신, 안지오텐신, β-엔돌핀, 글루카곤, 바소프레신, 소마토스타틴, 가스트린, 황체 형성 호르몬 방출 호르몬, 엔케팔린, 뉴로텐신, 심방성 나트륨 이뇨 펩티드, 성장 호르몬, 성장 호르몬 방출 호르몬, 브래디키닌, 서브스턴스P, 다이노르핀, 갑상선 자극 호르몬, 프롤락틴, 인터페론, 인터류킨, G-CSF, 글루타티온퍼옥시다아제, 슈퍼옥시드 디스무타아제, 데스모프레신, 소마토메딘, 엔도텔린 및 이들의 염 등을 들 수 있다. 항원 단백질로서는 인플루엔자 항원, HBs 표면 항원, HBe 항원 등을 들 수 있다.

[0065] 약물이란, 화장품이어도 된다.

[0066] 마이크로니들의 선단부에 약물 도포층을 갖는 마이크로니들 어레이의 경우, 약물 도포층의 하단은 바늘의 근원으로부터 50㎛ 이상이며, 상단은 약물의 도포량에 따라 임의의 높이여도 된다. 바람직하게는 상단은 마이크로니들의 선단이지만, 반드시 선단 근처까지 도포되지 않으면 안되는 것은 아니다. 약물 도포층의 길이는 전형적으로는 50㎛ 이상 800㎛ 이하이며, 150㎛ 이상 600㎛ 이하가 바람직하다.

[0067] 약물 도포층의 하단과 상단은, 약물이 도포된 마이크로니들의 하단과 상단을 마이크로니들 어레이의 기판으로부터 수직 방향으로 각각 측정하여 구한 값이다. 약물 도포층의 길이는, 약물이 도포된 마이크로니들의 하단과 상단의 차로 나타낸다.

[0068] 한편, 약물 도포층은 약물 도포액 및 도포 횟수에 따라 두께가 다르다.

[0069] 마이크로니들의 선단을 약물 수용액에 침지하여 마이크로니들 선단에 약물을 도포할 때에는, 약물 수용액 중에 기재 물질을 용해시켜 두고, 도포 후 건조 시에 약물이 기재 물질과 함께 마이크로니들에 유지되어 있는 것이 바람직하다. 기재 물질로서는 약물의 안정성을 손상시키지 않는 물질인 것이 필요하며, 예를 들어 히알루론산, 덱스트린, 덱스트란, 콘드로이틴황산Na, 히드록시프로필셀룰로오스, 에틸셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스Na 염 등의 고분자 다당류, 콜라겐 등의 단백질, 폴리비닐피롤리돈, 폴리비닐알코올 등의 수용성 합성 고분자 등의 고분자 물질, 글루코오스, 자당, 말토오스, 트레할로오스 등의 저분자 당류, 혹은 그들의 혼합물을 들 수 있다. 상기 기재 물질 및 수용성 염을 첨가한 약물 수용액이 적당하다.

[0070] 여기서 수용성 염이란, 염화나트륨, 염화아연 등의 수용성 염이 적합하다.

[0071] 기재 물질의 약물 수용액 중의 농도는 2질량% 내지 60질량%가 바람직하다. 2질량%보다 낮은 농도에서는, 약물 수용액의 점도가 작고 침지 시의 도포 부착량이 적다. 또한 60질량% 이상에서는, 약물 수용액의 농도가 지나치게 커서 약물 도포가 안정하지 않다. 기재 중의 고분자와 저분자 당류의 비율은 약물의 성질에 따라 바꿀 수 있다. 약물이 고분자 의약인 경우, 기제는 모두 저분자 당류여도 된다.

[0072] 약물 수용액에는 필요에 따라 산화 방지제나 계면 활성제 등을 첨가해도 된다. 또한, 글리세린, 에틸렌글리콜 및 그의 저분자 중합체를 첨가하여 약물의 피부 내 용해를 더 높여도 된다.

[0073] 마이크로니들 어레이의 제조 방법

[0074] (1) 금형의 가공

[0075] 본 발명의 마이크로니들 어레이의 제조에 사용하는 금형은, 실리콘 기판을 사용한 습식 에칭 가공 또는 건식 에칭 가공, 금속 혹은 수지를 사용한 정밀 기계 가공(방전 가공, 레이저 가공, 핫 엠보싱 가공, 사출 성형 가공 등), 기계 절삭 가공 등에 의해 제조할 수 있다.

[0076] (2) 마이크로니들 어레이의 성형 공정

[0077] 수용성 고분자를 소재로 하는 마이크로니들 어레이는 주형(금형)을 사용하여 대량 생산할 수 있다. 예를 들어 수용성 고분자, 필요에 따라 약물 및 그 밖의 성분을 포함하는 수용액을 유연하고, 건조한 후 박리하는 방법을 들 수 있다(일본 특허 공개 제2009-273872호 공보 [0029]-[0031]).

[0078] 사출 성형 가능한 고분자를 소재로 하는 마이크로니들은, 소재를 금형을 사용하여 사출 성형하여 제조하면 된다(일본 특허 공개 제2003-238347호 공보 [0017], [0018]). 사출 성형용 금형은 스테인리스강, 내열강, 초합금 등을 사용할 수 있다. 금형에는 마이크로니들의 형상을 만들기 위해 1㎠당 100개 내지 1500개의 마이크로니들에 대응하는 오목부를 갖는다. 오목부를 만들기 위해서는, 레이저, 방전 가공 등의 미세 가공 수단을 사용할 수 있다.

[0079] 사출 성형 가능한 고분자(예를 들어, 열가소성 수지)를 소재로 하는 마이크로니들 어레이의 제조 방법의 일 양태로서, 열가소성 수지 재료를 포함하는 펠릿을 마이크로니들 사출 성형용 금형을 장착한 사출 성형기에 공급하고, 실린더 온도 230 내지 280℃, 금형 온도 60 내지 130℃, 사출압 1000 내지 1500KPa로 사출 성형하는 방법을 들 수 있다.

[0080] 열가소성 수지 재료로서, 폴리글리콜산, 폴리락트산, 혹은 이들의 공중합체를 단독으로 혹은 혼합물로서 사용할 수 있다. 또한, 본 발명의 목적을 저해하지 않는 범위 내에 있어서, 무기 필러, 다른 열가소성 수지 등을 배합한 조성물을 사용할 수 있다.

[0081] 적합한 일 구체예로서 폴리글리콜산 100질량부에 대하여, 0 내지 20질량부의 무기 필러, 0 내지 30질량부의 다른 열가소성 수지 등을 배합한 조성물(컴파운드)을 사용할 수 있다. 무기 필러 또는 다른 열가소성 수지가 20질량부를 초과하면, 얻어지는 사출 성형물의 내충격 강도, 강인성이 부족하고, 또한 용융 가공성이 저하될 우려가 있다.

[0082] 무기 필러로서는, 실리카, 산화티타늄, 탄산칼슘, 규산칼슘 등을 들 수 있다. 이들은 각각 단독으로 혹은 2종 이상을 조합하여 사용할 수 있다.

[0083] 다른 열가소성 수지로서는, ε-카프로락톤의 단독 중합체 및 공중합체, TPX 등을 들 수 있다. 이들 열가소성 수지는 각각 단독으로 혹은 2종 이상을 조합하여 사용할 수 있다. 다른 열가소성 수지는, 예를 들어 폴리글리콜산 100질량부에 대하여 통상 0 내지 30질량부의 비율로 사용된다.

[0084] 사출 성형에 의해 얻어진 마이크로니들 어레이는 냉각 후에 금형으로부터 취출된다.

[0085] **실시예**

[0086] 본 발명의 실시예를 이하에 나타내지만, 본 발명은 실시예로 한정되는 것은 아니다.

[0087] 실시예 1

[0088] 금형을 사출 성형기(화낙(주))에 설치하고, 폴리글리콜산을 용융하여 사출 성형을 행하였다. 실린더 온도 235℃, 사출 압력 1350kPa, 금형 온도 120℃로 사출 성형하고, 유백색의 직경 10㎜의 마이크로니들 어레이를 취출하였다(도 3). 확대도를 도 4에 도시한다.

[0089] 기판의 중심부와 주변부에서 바늘 밀도가 달랐다. 중심부의 직경 약 5㎜의 원형부는 바늘 밀도가 750개/㎠이며, 총계 169개의 2단 마이크로니들을 갖고 있었다. 주변부(중심으로부터 5㎜ 내지 외경(10㎜)의 부분)는 바늘 밀도가 960개/㎠이며, 총계 576개의 2단 마이크로니들을 갖고 있었다. 바늘의 형상을 나타내는 현미경 사진을 도 5에 도시한다. 선단부의 길이가 30㎛인 2단 바늘이었다.

[0090] 본 마이크로니들 어레이를 스프링식 애플리케이터에 설치하였다. 애플리케이터의 스프링 상수는 0.516N/㎟였다. 파라필름(LMS사제, 두께: 170㎛)을 두께 1㎝의 실리콘판 상에 5매 겹쳐서 피부 모델로 하고, 그 위로부터 애플리케이터에 의해 마이크로니들 어레이를 충격 투여하였다. 마이크로니들 어레이를 파라필름으로부터 떼고, 표면으로부터 2매째의 바늘의 관통 상황을 현미경으로 관찰하였다. 2매째를 관통하고 있다는 것은, 피부로부터 개략 350㎛ 깊이까지 바늘이 도달함을 예측시키는 것이다. 결과를 도 6에 도시한다. 도 6으로부터, 모든 바늘이 관통되어 있는 것을 알 수 있었다.

[0091] 비교예 1, 2

[0092] 실시예 1에 있어서, 실시예 1과는 다른 금형(비교예 1의 경우에는 바늘 밀도가 750개/㎠로 균일, 비교예 2의 경우에는 바늘 밀도가 960개/㎠로 균일)을 사용하는 것 이외에는 실시예 1과 마찬가지로 하여 마이크로니들 어레이를 제조하였다. 얻어진 마이크로니들 어레이를 사용하여, 실시예 1과 마찬가지로 파라필름 관통 시험을 행하였다. 실시예 1, 그리고 비교예 1 및 2의 결과를 표 1에 나타낸다.

표 1

[0093]

	중심부 바늘 밀도 (개/cm²)	주변부 바늘 밀도 (개/cm²)	총 개수(개)	파라필름 관통성
실시예 1	750	960	745	○
비교예 1	750	750	675	○
비교예 2	960	960	760	×

[0094] ○: 모든 바늘이 파라필름 2매를 관통하였다.

[0095] ×: 일부 바늘이 파라필름 2매를 관통하지 않았다.

[0096] 비교예 1 및 2는 밀도차를 갖지 않는 마이크로니들 어레이이다. 어레이의 직경은 모두 10㎜였다. 실시예 1과 같이 마이크로니들의 바늘 밀도에 밀도차를 설정함으로써, 보다 많은 바늘이 확실하게 피부 천자됨을 예측시키는 결과가 얻어졌다.

[0097] 실시예 2, 3, 4, 비교예 3, 4

[0098] 금형을 사출 성형기(화낙(주))에 설치하고, 폴리글리콜산을 용융하여 사출 성형을 행하였다. 실린더 온도 235℃, 사출 압력 1350kPa, 금형 온도 120℃로 사출 성형하고, 유백색의 직경 10㎜의 마이크로니들 어레이를 4종 제조하였다. 바늘의 전체 길이는 모두 600㎛였다. 확대 현미경 사진을 도 7a 및 도 7b에 도시한다.

[0099] No.1은 바늘 간격이 650㎛이며 바늘 배치가 전체적으로 균일한 마이크로니들 어레이이다(비교예 3, 도 7a). No.2는 바늘 간격이 400㎛이며 바늘 배치가 외주에 집중되어 있는 마이크로니들 어레이이다(실시예 2, 도 7b). No.1과 No.2의 바늘의 개수는 193개로 통일하였다.

[0100] No.3은 바늘 간격이 400㎛이며 바늘 배치가 전체적으로 균일한 마이크로니들 어레이이다(비교예 4). No.4는 바늘 간격이 350㎛이며 바늘 배치가 외주에 집중되어 있는 마이크로니들 어레이이다(실시예 3). No.3과 No.4의 바늘의 개수는 489개로 통일하였다.

[0101] No.5는 바늘 간격이 400㎛이며 바늘 배치가 외주의 2열에 집중되어 있는 마이크로니들 어레이이다(실시예 4). 바늘 개수는 110개이며, 용도에 따라 바늘 개수가 적은 마이크로니들 어레이의 필요성을 고려하여 제작, 평가하였다.

[0102] 본 마이크로니들 어레이를 스프링식 애플리케이터에 설치하였다. 애플리케이터의 스프링 상수는 0.516N/㎟였다. 파라필름(LMS사제, 두께: 130㎛)을 두께 1㎝의 실리콘판 상에 5매 겹쳐서 피부 모델로 하고, 그 위로부터 애플리케이터에 의해 마이크로니들 어레이를 충격 투여하였다. 마이크로니들 어레이를 파라필름으로부터 떼고, 표면으로부터 1 내지 4매째의 바늘의 관통 상황을 현미경으로 관찰하였다. 3매째를 관통하고 있다는 것은, 피부로부터 개략 390㎛ 깊이까지 바늘이 도달함을 예측시키는 것이다. 결과를 표 2에 나타낸다.

표 2

[0103]

	바늘배치	바늘배열	바늘 개수 (개)	바늘 간격 (㎛)	바늘 밀도 (개/㎠)	파라필름을 관통한 바늘의 개수(개)			
						1매째 0-130 ㎛	2매째 130-260 ㎛	3매째 260-390 ㎛	4매째 390-520 ㎛
비교예 3 (No.1)	전체균일	사각형	193	650	240	193	193	193	103
실시예 2 (No.2)	외주집중	사각형	193	400	610	193	193	193	193
비교예 4 (No.3)	전체균일	사각형	489	400	610	489	489	127	44
실시예 3 (No.4)	외주집중	삼각형	489	350	1340	489	489	303	88
실시예 4 (No.5)	외주2열집중	사각형	110	400	610	110	110	110	110

[0104] 실시예 2 및 비교예 3은 마이크로니들 어레이의 바늘 개수가 동일하다. 바늘 배치가 균일한 비교예 3은 3매째의 파라필름까지 모든 바늘이 관통하였지만, 바늘 배치를 외주에 집중시킨 실시예 2는 4매째의 파라필름까지 모든 바늘이 관통하였으며, 중앙부의 바늘 밀도를 0으로 함으로써 확실하게 피부 천자됨을 예측시키는 결과가 얻어졌다.

[0105] 마찬가지로, 실시예 3 및 비교예 4도 마이크로니들 어레이의 바늘 개수가 동일하지만, 실시예 2 및 비교예 3에 비하여 바늘 밀도가 높다. 바늘 배치가 균일한 비교예 4는 3매째의 파라필름을 관통한 바늘의 수가 전체의 1/4

까지 감소하였지만, 바늘 배치를 외주에 집중시킨 실시예 3은 3매째의 파라필름을 관통한 바늘의 수가 전체의 약 3/4이었다. 바늘 밀도가 높은 마이크로니들 어레이라도 바늘 배치를 외주에 집중시킴으로써, 보다 많은 바늘이 확실하게 피부 천자됨을 예측시키는 결과가 얻어졌다.

[0106] 실시예 4는 실시예 2와 바늘 간격 및 바늘 밀도가 동일하지만, 바늘 개수를 적게 설정하여 외주 2열에 집중시켰다. 실시예 2와 마찬가지로 4매째의 파라필름까지 모든 바늘이 관통하였으며, 중앙부의 바늘 밀도를 0으로 함으로써 확실하게 피부 천자됨을 예측시키는 결과가 얻어졌다.

부호의 설명

[0107] 1: 선단부

2: 단차의 에지

3: 저부

4: 마이크로니들 어레이의 기판

11: 마이크로니들 어레이

12: 이형 시트

13: 점착 시트

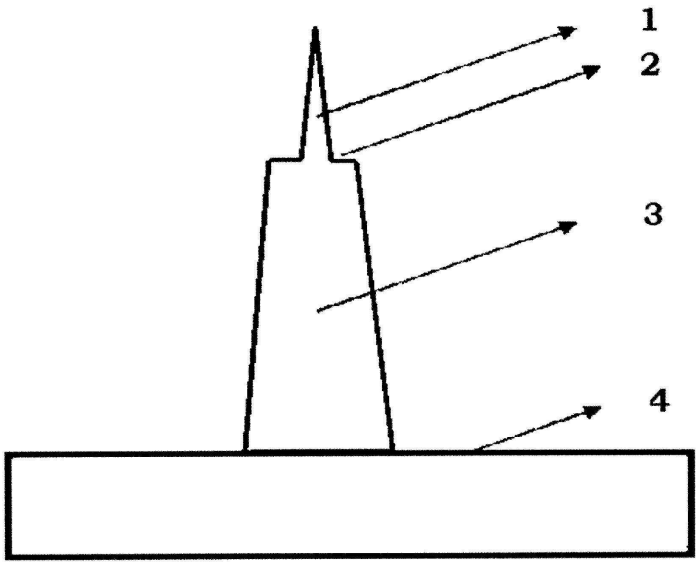
14: 구멍

15: 절단선

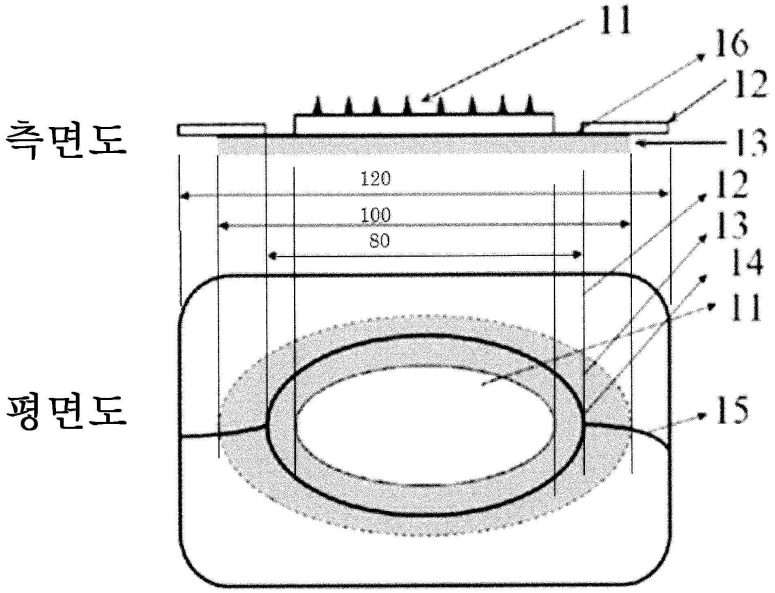
16: 간극

도면

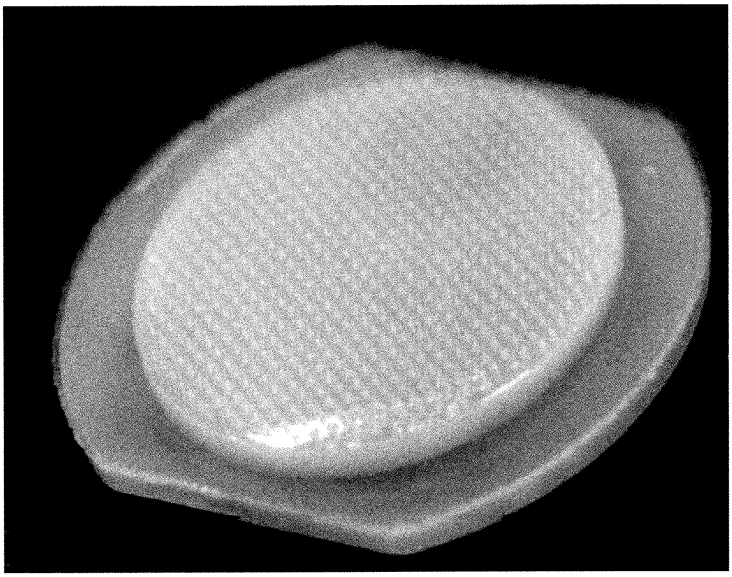
도면1



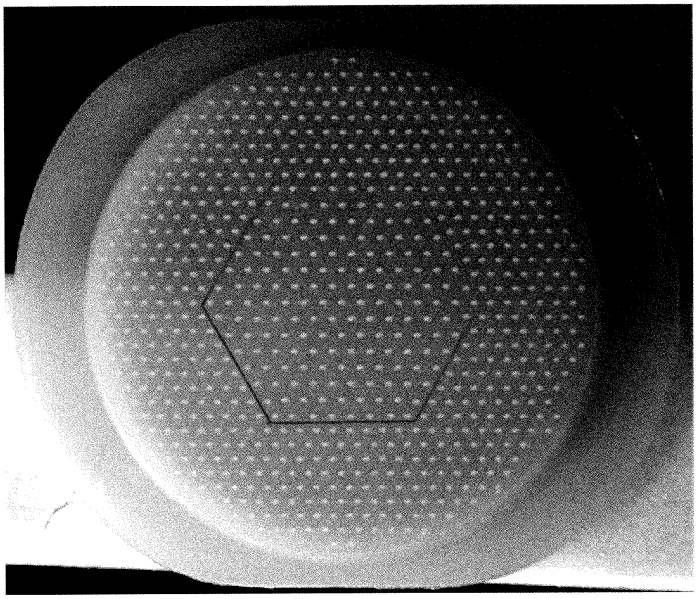
도면2



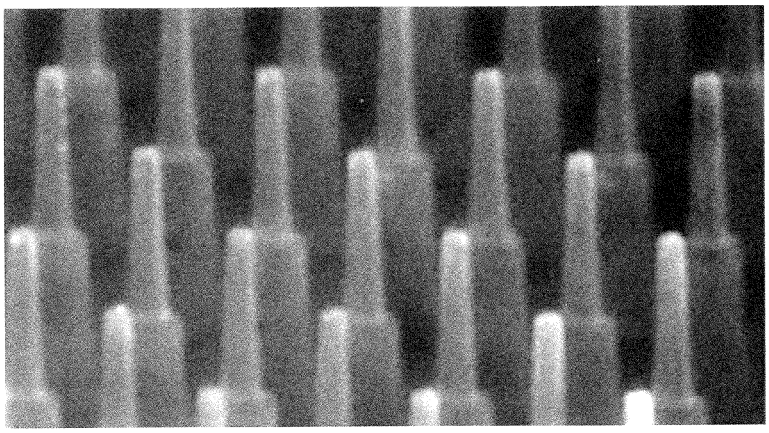
도면3



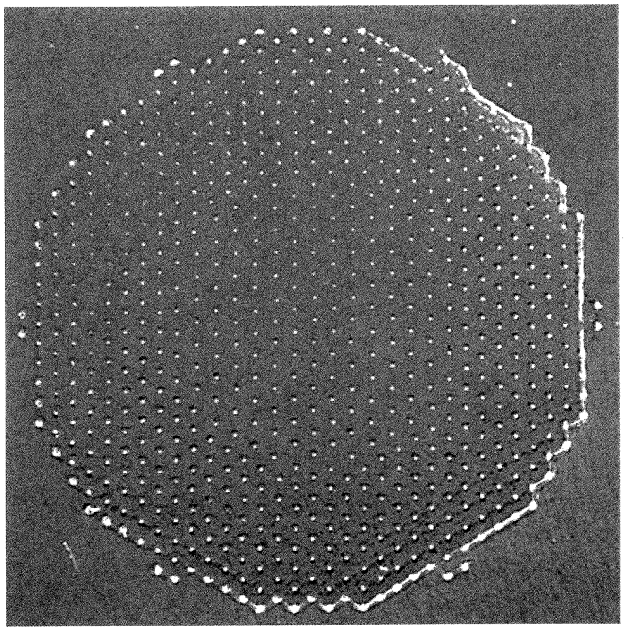
도면4



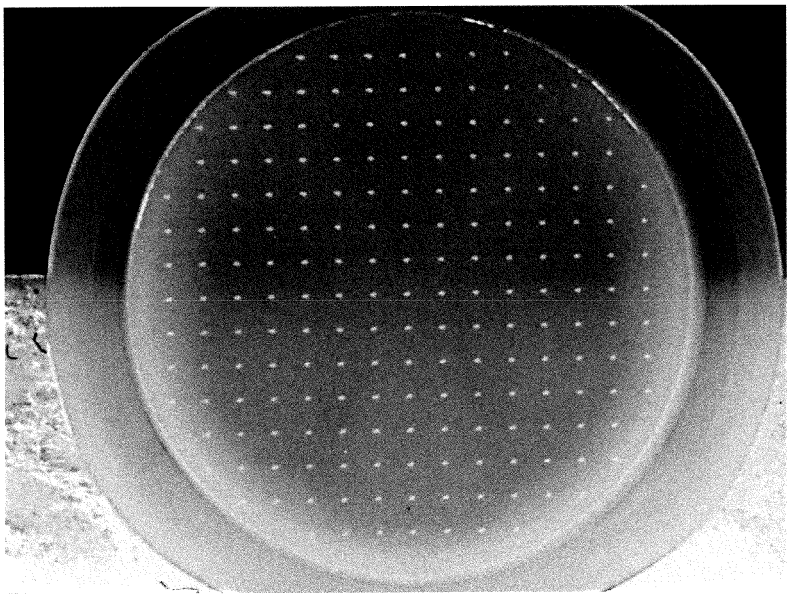
도면5



도면6



도면7a



도면7b

