



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0037660
(43) 공개일자 2020년04월09일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
B29C 39/00 (2006.01) A61M 37/00 (2006.01)
A61N 1/04 (2006.01) A61N 1/32 (2006.01)
B29C 35/08 (2006.01) B29C 39/02 (2006.01)
C08J 3/24 (2006.01) C08L 5/04 (2006.01)
B29K 33/00 (2006.01) B29L 31/00 (2006.01)

(52) CPC특허분류
B29C 39/003 (2013.01)
A61M 37/0015 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2018-0117140

(22) 출원일자 2018년10월01일

심사청구일자 2018년10월01일

(71) 출원인

한국원자력연구원

대전광역시 유성구 대덕대로989번길 111(덕진동)

(72) 발명자

정성린

전라북도 정읍시 정주2길 18-4(금봉동)

임윤목

전라북도 정읍시 정주2길 14-11(금봉동)

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

특허법인씨엔에스

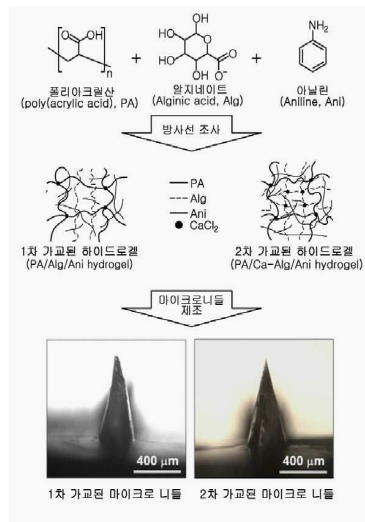
전체 청구항 수 : 총 15 항

(54) 발명의 명칭 전기전도성 마이크로 니들 패치의 제조방법 및 이에 의해 제조된 전기전도성 마이크로 니들 패치

(57) 요약

본 발명은 전기전도성 마이크로 니들 패치의 제조방법 및 이에 의해 제조된 전기전도성 마이크로 니들 패치에 관한 것으로서, 보다 상세하게는 아크릴산계 중합체, 알지네이트 (Alginate) 및 전기전도성 단량체를 혼합한 혼합물을 제조하는 단계; 상기 혼합물을 마이크로니들 성형 틀에 넣고 방사선 조사하여 1차 가교된 하이드로겔을 제조하는 단계; 및 1차 가교된 하이드로겔을 칼슘 이온이 포함된 용액에 침지하여 2차 가교된 하이드로겔을 제조하는 단계를 포함하는 전기전도성 마이크로 니들 패치 제조방법; 이러한 방법에 의해 제조된 마이크로 니들 패치; 및 아크릴산계 중합체, 칼슘알지네이트 및 전기전도성 단량체가 방사선 조사에 의해 중합된 전기전도성 중합체를 포함하는 전기전도성 마이크로 니들 패치에 관한 것이다. 상기 전기전도성 마이크로 니들 패치를 이용하여 이온화된 영양 물질이나 약물을 전기적 반발력으로 피부 내부에 효과적으로 전달할 수 있다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61N 1/0444 (2013.01)
A61N 1/325 (2013.01)
B29C 35/0866 (2013.01)
B29C 39/02 (2013.01)
C08J 3/24 (2013.01)
C08L 5/04 (2013.01)
A61M 2037/0053 (2013.01)
B29K 2033/08 (2019.01)
B29L 2031/7544 (2013.01)

정진오

광주광역시 북구 오문로38번길 1(오치동, 오치동
 혁신타운 2차)

(72) 발명자

박중석

전라북도 익산시 선화로 41(모현동1가, 익산배산사
 랑으로부영1차), 102동 102호

권희정

전라북도 전주시 완산구 오공로 71(중동, 호반베르
 디움) 101-1703

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	57861-18
부처명	과학기술정보통신부
연구관리전문기관	한국연구재단
연구사업명	원자력연구개발사업
연구과제명	방사선 이용 이온전도성 마이크로니들 패치 제조 기술 개발
기 여 율	1/1
주관기관	한국원자력 연구원
연구기간	2017.05.02 ~ 2020.01.31

명세서

청구범위

청구항 1

아크릴산계 중합체, 알지네이트 (Alginate) 및 전기전도성 단량체를 혼합한 혼합물을 제조하는 단계;
 상기 혼합물을 마이크로니들 성형틀에 넣고 방사선 조사하여 1차 가교된 하이드로겔을 제조하는 단계; 및
 1차 가교된 하이드로겔을 칼슘 이온이 포함된 용액에 침지하여 2차 가교된 하이드로겔을 제조하는 단계를 포함하는, 전기전도성 마이크로 니들 패치 제조방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 아크릴산계 중합체는 폴리아크릴산, 폴리메타크릴산, 이들 산 중 적어도 하나의 1가 금속염, 2가 금속염, 암모늄염 및 유기 아민염으로 이루어진 그룹에서 선택되는 적어도 하나의 중합체인, 전기전도성 마이크로 니들 패치 제조방법.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 전기전도성 단량체는 아닐린, 아세틸렌, 페닐렌, 피롤, 티오펜, 페닐렌설파이드, 퓨란, 티에닐렌비닐렌, 다이에틸렌 및 이들의 유도체로 이루어진 그룹에서 선택되는 적어도 하나의 단량체인, 전기전도성 마이크로 니들 패치 제조방법,

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 혼합물은 혼합물의 전체 중량을 기준으로, 아크릴산계 중합체 0.08 중량% 내지 4.0 중량%, 알지네이트 0.01 내지 0.2 중량%, 및 전기전도성 단량체 0.1 내지 2.0 중량%를 포함하는, 전기전도성 마이크로 니들 패치 제조방법.

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 마이크로니들 성형틀은 실리콘 및 폴리디메틸실록산(polydimethylsiloxane)으로 이루어진 그룹에서 선택되는 적어도 하나의 재질로 형성된, 전기전도성 마이크로 니들 패치 제조방법.

청구항 6

제1항에 있어서, 상기 방사선은 감마선, x-선, 전자선 및 자외선으로 이루어지는 그룹으로부터 선택되는, 전기전도성 마이크로 니들 패치 제조방법.

청구항 7

제1항에 있어서, 상기 방사선 조사는 10kGy 내지 100kGy의 선량으로 수행되는, 전기전도성 마이크로 니들 패치 제조방법.

청구항 8

제1항에 있어서, 상기 방사선 조사는 5kGy/h 내지 15kGy/h의 시간 당 선량으로 수행되는, 전기전도성 마이크로 니들 패치 제조방법.

청구항 9

제1항에 있어서, 상기 칼슘 이온이 포함된 용액은 염화칼슘, 탄산칼슘, 황산칼슘 및 수산화칼슘으로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 칼슘 전구체를 포함하는 용액인, 전기전도성 마이크로 니들 패치 제조방법.

청구항 10

제1항에 있어서, 상기 용액은, 물인, 전기전도성 마이크로 니들 패치 제조방법.

청구항 11

제1항에 있어서, 상기 칼슘 이온이 포함된 용액 내 칼슘 이온의 농도는 0.1 내지 10중량%인, 전기전도성 마이크로 니들 패치 제조방법.

청구항 12

제1항에 있어서, 상기 침지는 30분 내지 90분 동안 수행되는, 전기전도성 마이크로 니들 패치 제조방법.

청구항 13

제1항에 있어서, 상기 마이크로 니들 성형 틀은 음각의 다각뿔, 원뿔 또는 이들의 조합을 포함하는, 전기전도성 마이크로 니들 패치 제조방법.

청구항 14

제1항 내지 제13항의 제조방법에 의해 얻어진 전기전도성 마이크로 니들 패치.

청구항 15

아크릴산계 중합체, 칼슘알지네이트 및 전기전도성 단량체가 방사선 조사에 의해 중합된 전기전도성 중합체를 포함하는, 전기전도성 마이크로 니들 패치.

발명의 설명

기술 분야

본 발명은 전기전도성 마이크로 니들 패치의 제조방법 및 이에 의해 제조된 전기전도성 마이크로 니들 패치에 관한 것으로서, 보다 상세하게는 미세전류의 전위차에 의해 이온화된 영양 물질이나 약물을 전기적 반발력으로 피부 내부에 효과적으로 전달할 수 있는 전기전도성 마이크로 니들 패치의 제조방법 및 이에 의해 제조된 전기전도성 마이크로 니들 패치에 관한 것이다.

배경 기술

[0001]

[0002] 경피흡수제제는 피부에 붙여 약물을 투여하기 때문에 환자의 순응도와 선호도가 높고, 일정한 혈중 농도로 지속해서 약물이 투여되며, 간 대사를 거치지 않고 피부로 약물이 직접 흡수되는 장점을 바탕으로 최근 경피흡수제제 글로벌 시장이 계속 성장하고 있다. 이러한 경피 약물전달 패치는 많은 장점에도 불구하고 여전히 피부 내부로 약물을 전달 할 수 있는 패치 디자인의 한계 및 복잡한 제조과정, 그리고 상대적으로 비싼 약물 전달체, 고탄력 인체친화성 고분자 소재의 부재로 인하여 많은 단점이 있다. 특히, 빠른 약물의 흡수 및 지속적인 약물 전달을 위해 피부 내부로 직접 약물전달이 가능한 마이크로 니들 패치 제조 개발이 요구된다.

[0003] 한편, 한국 등록 특허 제10-1873337 B1에 개시된 바와 같이 마이크로 니들형 패치는 환자들 스스로 주사를 투여할 수 있는 편리함과 기존의 구강 약물 투여 및 금속 바늘의 주사형 약물 전달체가 가지고 있는 문제점들을 해결할 수 있으며, 기존의 피부에 붙이는 패치제재처럼 안전하고, 통증 없이 일반 피하 주사기처럼 고효율로 신속하게 약물을 체내로 전달할 수 있다는 장점을 가지고 있다.

[0004] 하지만, 기존 마이크로 니들 패치는 물리적인 피부 침투에 의한 약물 전달 만으로는 약물의 침투 속도나 전달력이 낮다는 주된 문제점이 있으며, 이에 일본 출원공개 제2011-236311호에 개시된 바와 같이 도전성 하이드로 겔이 적용되고 있으나, 소재의 물성 및 기능성 가공을 위해 화학 가교제를 이용한 가교, 유해 용매의 사용 등으로 인한 지속적인 유해 화학물질의 사용이 요구됨에 따라, 이들 유해 성분으로 인한 인체 독성 및 생체적합성 저하가 문제된다.

[0005] 이에, 피부자극을 유발하는 화학 가교제 등을 포함하지 않으면서도 우수한 전기전도성을 발현할 수 있는 전기전도성 하이드로겔 마이크로 니들 패치가 제공되는 경우 관련 분야에서 널리 적용될 수 있을 것으로 기대된다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0006] 본 발명의 한 측면은 방사선을 이용하여 전기전도성이 우수한 마이크로 니들 패치를 제조하는 제조방법을 제공하는 것이다.

[0007] 본 발명의 다른 측면은 본 발명의 전기전도성 마이크로 니들 패치 제조방법에 의해 제조된 마이크로 니들 패치를 제공하는 것이다.

[0008] 본 발명의 또 다른 측면은 전기전도성 마이크로 니들 패치를 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0009] 본 발명의 일 견지는 아크릴산계 중합체, 알지네이트 (Alginate) 및 전기전도성 단량체를 혼합한 혼합물을 제조하는 단계; 상기 혼합물을 마이크로니들 성형틀에 넣고 방사선 조사하여 1차 가교된 하이드로겔을 제조하는 단계; 및 1차 가교된 하이드로겔을 칼슘 이온이 포함된 용액에 침지하여 2차 가교된 하이드로겔을 제조하는 단계를 포함하는 전기전도성 마이크로 니들 패치의 제조방법을 제공한다.

[0010] 본 발명의 다른 견지는 상기 전기전도성 마이크로 니들 패치의 제조방법에 의해 제조된 전기전도성 마이크로 니들 패치를 제공한다.

[0011] 본 발명의 또 다른 견지는 아크릴산계 중합체, 칼슘알지네이트 및 전기전도성 단량체가 방사선 조사에 의해 중합된 전기전도성 중합체를 포함하는 전기전도성 마이크로 니들 패치를 제공한다.

발명의 효과

[0012] 본 발명의 전기전도성 마이크로 니들 패치의 제조방법에 의하면 유해한 화학 가교제의 사용 없이, 생체적합성 고분자 소재의 가교와 멸균을 동시에 수행하는 것이 가능하며, 추출과 세척 공정이 필요 없어 공정의 단순화로 기술의 실용화에 이바지할 수 있다. 한편, 본 발명에 의해 획득되는 전기전도성 마이크로 니들 패치는 우수한 전기 전도성을 나타내며, 용이하게 전도성의 조절이 가능하다.

도면의 간단한 설명

[0013] 도 1은 본 발명의 전기전도성 마이크로 니들 패치의 제조방법의 예시적인 공정을 도시한다.

도 2a는 비교예 1 및 2의 습윤 시 형태 변화를 보여준다. 도 2b는 실시예 1 및 2의 습윤 시 형태 변화를 보여준다. 도 2c는 실시예 1, 2 및 비교예 1, 2의 하이드로겔들의 사이즈를 비교한 그래프를 도시한다. 도 2d는 실시

예 1, 2 및 비교예 1, 2의 하이드로겔들의 습윤 시 사이즈 변화율을 비교한 그래프를 도시한다.

도 3은 실시예 1, 2 및 비교예 1, 2의 하이드로겔의 팽윤도를 비교한 그래프를 도시한다.

도 4는 실시예 1, 2 및 비교예 1, 2의 하이드로겔의 전도도를 비교한 그래프를 도시한다.

도 5a는 실시예 1 공정 중 1차 가교된 마이크로 니들 패치의 구조를 주사전자현미경(SEM)으로 촬영한 이미지이다. 도 5b는 실시예 1에서 획득된 2차 가교된 마이크로 니들 패치의 구조를 주사전자현미경(SEM)으로 촬영한 이미지이다.

도 6은 본 발명의 예시적인 전기전도성 마이크로 니들 패치 제조 시 폴리아크릴산의 함량 따른 1차 가교된 하이드로겔의 겔화율을 비교한 그래프를 도시한다.

도 7은 본 발명의 예시적인 전기전도성 마이크로 니들 패치 제조 시 알지네이트의 함량에 따른 1차 가교된 하이드로겔의 겔화율을 비교한 그래프를 도시한다.

도 8은 본 발명의 예시적인 전기전도성 마이크로 니들 패치 제조 시 아닐린 단량체의 함량에 따른 1차 가교된 하이드로겔의 겔화율을 비교한 그래프를 도시한다.

도 9은 본 발명의 예시적인 전기전도성 마이크로 니들 패치 제조 시 CaCl₂의 농도에 따른 2차 가교된 하이드로겔의 겔화율을 비교한 그래프를 도시한다.

도 10은 실시예 3, 4 및 비교예 3, 4의 하이드로겔의 구조를 주사전자현미경(SEM)으로 촬영한 이미지이다. 비교예 3은 (a), 비교예 4는 (b)에 나타내었으며, 실시예 3은 (c), 실시예 4는 (d)에 나타내었다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0014] 이하, 첨부된 도면을 참조하여 본 발명의 바람직한 실시 형태를 설명한다. 그러나, 본 발명의 실시 형태는 여러 가지 다른 형태로 변형될 수 있으며, 본 발명의 범위가 이하 설명하는 실시 형태로 한정되는 것은 아니다.
- [0015] 본 발명은 방사선 가교 기술을 이용하여 제조된 이온토포레시스(이온영동법) 약물 전달이 가능한 전기전도성 마이크로 니들 패치의 제조방법을 제공한다.
- [0016] 본 발명에 의한 전기전도성 마이크로 니들 패치의 제조방법에 의하면, 가교 정도에 따라 수분의 함량을 조절하고, 방사선 선량에 따라 전도성의 조절이 가능하여 이온성 약물의 이온의 이동이 보다 활발히 이루어질 수 있도록 유도할 수 있고, 피부자극을 유발하는 가교제 및 방부제를 포함하지 않더라도 고분자의 가교 및 멸균을 방사선을 통해 동시에 실시할 수 있다.
- [0017] 본 발명에서 언급되는 '전기전도성 마이크로 니들 패치'는 본 발명에서 획득되는 '2차 가교된 하이드로겔'로 이루어진 것으로, 마이크로 니들 패치 형태로 제조된 것을 의미하며, 본 명세서 내에서 '전기전도성 마이크로 니들 패치'와 '2차 가교된 하이드로겔'은 상호교환적으로 사용될 수 있다.
- [0018] 본 발명에서 언급되는 '아크릴산계 중합체'는 '폴리아크릴산'로 표현될 수 있으며, 상호교환적으로 사용될 수 있다.
- [0019] 보다 상세하게, 본 발명의 전기전도성 마이크로 니들 패치의 제조방법은 아크릴산계 중합체, 알지네이트(Alginate) 및 전기전도성 단량체를 혼합한 혼합물을 제조하는 단계; 상기 혼합물을 마이크로니들 성형 틀에 넣고 방사선 조사하여 1차 가교된 하이드로겔을 제조하는 단계; 및 1차 가교된 하이드로겔을 칼슘 이온이 포함된 용액에 침지하여 2차 가교된 하이드로겔을 제조하는 단계를 포함한다.
- [0020] 본 발명에 따르면 상기 아크릴산계 중합체는 폴리아크릴산, 폴리메타크릴산, 이들 산 중 적어도 하나의 1가 금속염, 2가 금속염, 암모늄염 및 유기 아민염으로 이루어진 그룹에서 선택되는 적어도 하나의 중합체일 수 있다.
- [0021] 한편, 상기 전기전도성 단량체는 아닐린, 아세틸렌, 페닐렌, 피롤, 티오펜, 페닐렌설파이드, 푸란, 티에닐렌비닐렌, 다이에틸렌 및 이들의 유도체로 이루어진 그룹에서 선택되는 적어도 하나의 단량체일 수 있으며, 예를 들어 아닐린의 유도체는 탄소수 1 내지 5의 알킬아닐린, 탄소수 1 내지 5의 알콕시 아닐린, 탄소수 1 내지 5의 디알콕시 아닐린, 설포닐 아닐린, 및 니트로 아닐린으로 이루어진 그룹에서 선택되는 적어도 하나일 수 있다.
- [0022] 상기 아크릴산계 중합체는 폴리아크릴산이고 상기 전기전도성 단량체는 아닐린인 것이 보다 바람직하다.
- [0023] 나아가, 상기 혼합물은 혼합물의 전체 중량을 기준으로 5 중량% 내지 30 중량%의 폴리비닐피롤리돈,

폴리락틱산, 폴리락틸글라이코릭산, 폴리락타이드, 폴리글라이콜릭산, 폴리에틸렌글리콜, 폴리카프로락톤, 폴리 아미노산, 폴리프로필렌푸머레이트, 폴리감마글루탐산, 폴리비닐알코올 및 폴리에틸렌이민으로 이루어진 그룹에서 선택되는 적어도 하나의 중합체 또는 콜라겐, 알부민, 텍스트란, 피브린, 엘라스틴, 젤라틴, 히알루론산으로 이루어진 그룹에서 선택되는 적어도 하나의 생체적합성 고분자를 추가적으로 포함할 수 있다.

- [0024] 상기 혼합물은 혼합물의 전체 중량을 기준으로, 아크릴산계 중합체 0.08 중량% 내지 4.0 중량%, 알지네이트 0.01 내지 0.5 중량% 및 전기전도성 단량체 0.1 내지 5.0 중량%를 포함할 수 있고, 보다 바람직하게는 아크릴산계 중합체 0.08 내지 1.6 중량%, 알지네이트 0.01 내지 0.2 중량% 및 전기전도성 단량체 0.1 내지 2.0 중량%를 포함하는 것이다. 더욱 바람직하게는 아크릴산계 중합체 0.4 내지 0.8중량%, 알지네이트 0.01 내지 0.1 중량% 및 전기전도성 단량체 0.1 내지 1.0중량%를 포함하는 것이다.
- [0025] 상기 아크릴산계 중합체는 하이드로겔의 겔화를 유도하는 성분으로 아크릴산계 중합체의 함량이 0.08중량% 미만인 경우 방사선 조사 시 낮은 겔화율에 따른 물리적 특성이 낮아, 건조 시 하이드로겔의 수축 현상으로 인해 하이드로겔에 주름이 생기는 문제가 있으며, 4.0중량%를 초과하는 경우 수축 현상은 없으나, 높은 겔화율에 따른 높은 가교 구조로 인해 하이드로겔이 쉽게 깨지는 문제가 있다.
- [0026] 한편, 본 발명의 아크릴산계 중합체는 중량평균분자량이 450,000 내지 1,250,000인 것이 바람직하다. 상기 아크릴산계 중합체의 중량평균분자량이 450,000 미만인 경우에는 하이드로겔이 충분히 가교되지 않는 문제가 있으며, 1,250,000을 초과하는 경우에는 점도가 높아지며 경제적으로 비효율적인 문제가 있다.
- [0027] 상기 알지네이트는 2차 가교 단계에 있어서 칼슘 이온과 함께 2차 가교가 수행되도록 하는 성분으로 알지네이트의 함량이 0.01 중량% 미만인 경우 2차 가교가 불충분한 문제가 있으며, 0.5 중량%를 초과하는 경우 낮은 겔화율에 따른 물리적 특성이 낮아, 건조 시 하이드로겔이 수축 현상으로 인해 하이드로겔에 주름이 생기는 문제가 있다.
- [0028] 한편, 상기 전기전도성 단량체는 하이드로겔에 전기전도성의 부여를 위한 성분으로 전기전도성 단량체의 함량이 0.1 중량% 미만인 경우 전기전도성이 불충분한 문제가 있으며, 5.0 중량%를 초과하는 경우 낮은 겔화율에 따른 물리적 특성이 낮아, 건조 시 하이드로겔이 수축 현상으로 인해 하이드로겔에 주름이 생기는 문제가 있다.
- [0029] 본 발명의 상기 마이크로니들 성형 틀은 실리콘 및 폴리디메틸실록산(polydimethylsiloxane)으로 이루어진 그룹에서 선택되는 적어도 하나의 재질로 형성될 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니며, 방사선 조사에 의해 변형되지 않고, 하이드로겔에 영향을 미치지 않는 어떠한 다른 적절한 재질로도 형성될 수 있다.
- [0030] 본 발명에 따르면 상기 방사선은 감마선, x-선, 전자선 및 자외선으로 이루어지는 그룹으로부터 선택되며, 감마선을 사용하는 것이 바람직하다.
- [0031] 본 발명에 따르면 방사선 조사에 의한 1차 가교는 전기전도성 단량체의 중합을 야기하며, 이때 방사선 선량이 증가하는 경우 전기전도성 단량체의 중합이 증가하면서 향상된 전기전도도를 획득할 수 있다.
- [0032] 방사선에 의한 가교반응은 일반적으로 방사선을 조사하였을 때, 아크릴산계 중합체 하이드로겔의 가교반응으로 물분자의 방사분해(radiolysis)로 생성되는 2차 자유 라디칼인 H 또는 OH 라디칼이 아크릴산계 중합체의 분자 사슬에 라디칼을 형성하게 되어 물을 함유하는 3차원적인 그물망 구조의 가교된 하이드로겔화가 이루어진다. 하지만, 이온화에너지가 낮은 방사선 선량에서는 아크릴산계 중합체의 분자 사슬에 라디칼이 형성되기 어렵기 때문에 아크릴산계 중합체의 가교 반응이 낮게 일어나고, 높은 방사선 선량에서는 아크릴산계 중합체의 겔화율이 높아 기계적 특성이 증가되어 낮은 외부 압력에도 잘 깨지는 특성을 가지기 때문에 성형 가공에 문제가 있다.
- [0033] 따라서, 상기 방사선의 조사량은 10 내지 100kGy인 것이 바람직하며, 보다 바람직하게는 30 내지 50kGy인 것이다. 방사선의 선량이 10kGy 미만인 경우 전기전도성 단량체가 충분히 중합체를 형성하지 못해 전도도가 원하는 만큼 향상되지 않는 문제점이 있다. 방사선의 선량이 100kGy를 초과하는 경우 알지네이트가 분해되는 문제가 있다.
- [0034] 또한, 상기 방사선 조사는 5 kGy/h 내지 15 kGy/h의 시간 당 선량으로 수행될 수 있다. 시간 당 방사선 선량 5kGy/h 미만인 경우 공정 수행 시간이 길어지는 문제가 생길 수 있으며, 15kGy/h를 초과하는 경우, 알지네이트가 분해되는 문제가 생길 수 있다.
- [0035] 본 발명에 따르면 상기 칼슘 이온이 포함된 용액은 염화칼슘, 탄산칼슘, 황산칼슘 및 수산화칼슘으로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 칼슘 전구체를 포함하는 용액이나, 칼슘 이온을 방출할 수 있는 것이라면

이에 한정되지 않는다. 상기 칼슘용액은 염화칼슘 용액인 것이 보다 바람직하다.

- [0036] 상기 칼슘이온이 포함된 용액의 용매는 물, 예를 들어 증류수일 수 있다.
- [0037] 이때, 상기 칼슘 이온이 포함된 용액 내 칼슘 이온의 농도는 0.1 내지 10중량%인 것이 바람직하다. 칼슘 이온의 농도가 0.1 중량% 미만이면, 2차 가교가 충분히 일어나지 않는 문제가 있으며, 칼슘 이온의 농도가 10중량%를 초과하면 2차 가교에 참여하는 칼슘의 양이 한정되어 있으므로 공정 효율이 떨어지는 문제가 있다.
- [0038] 본 발명에 따르면, 2차 가교된 하이드로겔을 제공하기 위해 1차 가교된 하이드로겔을 칼슘이온이 포함된 용액에 30분 내지 90분 동안 침지하여 2차 가교된 하이드로겔을 제조하는 단계를 수행한다. 30분 미만으로 침지하면 칼슘이온과 알지네이트가 충분히 결합하지 못해 2차 가교가 충분히 이루어 지지 못하며, 90분을 초과하여 침지하면, 더 이상 칼슘이온과 알지네이트가 결합하지 않아 공정 경제 상 바람직하지 않다.
- [0039] 본 발명에 있어서, 전기전도성 마이크로 니들 패치 제조방법에 사용되는 마이크로 성형 틀은 마이크로 니들의 형태가 획득될 수 있도록 패치 형태의 음각에 추가로 더 깊은 음각의 다각뿔, 원뿔 또는 이들의 조합을 포함할 수 있으며, 이때 상기 다각뿔 또는 원뿔의 높이(깊이)는 10 내지 10,000 μm , 바람직하게는 50 내지 8,000 μm , 더 바람직하게는 100 내지 5,000 μm , 400 내지 2,000 μm , 가장 바람직하게는 400 내지 1,000 μm 일 수 있다.
- [0040] 상기 마이크로니들형은 구조체의 최대 높이는 이에 제한되는 것은 아니나, 피부는 표피로부터, 각질층, (예를 들어, 표피로부터의 거리 20 μm 미만), 외피(epidermis) (예를 들어, 표피로부터의 거리 100 μm 미만), 및 진피(dermis) (예를 들어, 표피로부터의 거리 300 내지 2,500 μm)로 구성되어 있기 때문에 효율적인 약물전달을 위하여 니들의 길이는 10 내지 1,000 μm , 바람직하게는 100 내지 800 μm , 더 바람직하게는 200 내지 500 μm 일 수 있다.
- [0041] 또한 상기 다각뿔 또는 원뿔의 꼭지점의 모서리의 내각은 30 내지 80도일 수 있으며, 상기 다각뿔의 밑면은 폐각 도형으로, n각형, 원형 또는 타원형 등일 수 있고, 여기서 n은 3이상의 자연수일 수 있다. 상기 다각뿔 또는 원뿔의 밑면의 면적은 200 μm^2 내지 450 μm^2 인 것일 수 있다.
- [0042] 상기 니들의 형태는 필요에 따라 적절하게 변경될 수 있으나, 상기 다각뿔 또는 원뿔의 높이가 10 μm 미만인 경우 피부에 미공을 형성하기 어려워 경피 내로 마이크로 니들 패치가 충분히 삽입되지 못해 원하는 성분이 생체로 흡수되지 못하는 문제가 있으며, 높이가 1000 μm 을 초과하는 경우 마이크로 니들 패치가 피부를 상하게 하거나, 니들 형태의 유지가 어려워 마이크로 니들 패치 제품의 불량율이 증가하는 등의 문제가 발생할 수 있다.
- [0043] 상기 다각뿔 또는 원뿔의 꼭지점의 최소 내각이 30도 미만인 경우 마이크로 니들 말단이 과도하게 얇아 강도가 저하되어 피부에 삽입시 마이크로 니들이 형태를 유지하지 못하고 부러지거나 변형되는 문제가 있고, 80도를 초과하는 경우 마이크로 니들이 충분히 뾰족(sharp)하지 못해 피부 삽입 시 피부에 불필요한 상처를 형성할 수 있다.
- [0044] 본 발명의 전기전도성 마이크로 니들 패치의 제조방법에 있어서, 아크릴산계 중합체, 알지네이트(Alginate) 및 전기전도성 단량체를 혼합한 혼합물을 칼슘용액에 먼저 침지하는 경우, 칼슘 알지네이트 형성에 의해 이후 마이크로 니들과 같은 특정한 형태를 갖는 하이드로겔 제조가 어려워지므로, 칼슘 이온에 의한 2차 가교는 방사선 조사에 후속적으로 수행되어야 한다.
- [0045] 본 발명의 전기전도성 마이크로 니들 패치의 제조방법에 의하면 유해한 화학 가교제의 사용 없이, 생체적합성 고분자 소재의 가교와 멸균을 동시에 수행하는 것이 가능하며, 추출과 세척 공정이 필요 없어 공정의 단순화가 가능하다.
- [0046] 본 발명의 다른 견지에 의하면, 본 발명의 전기전도성 마이크로 니들 패치의 제조방법에 따라 얻어진 전기전도성 마이크로 니들 패치가 제공된다. 상기 전기전도성 마이크로 니들 패치는 니들의 말단부에 영양 물질, 약물 또는 이들의 조합이 코팅될 수 있다.
- [0047] 상기 영양 물질이나 약물은 그 종류에 제한이 없으나, 예를 들어 항암제, 항알레르기제, 호르몬, 증식인자, 백신, 진통제, 생물학적 제제, 유전자 치료약, 알레르겐 검사용 물질 등을 포함할 수 있다.
- [0048] 또한, 본 발명의 마이크로 니들은 니들의 상단부에 첨단부를 가질 수 있으며, 점감형(tapered)의 구조를 가질 수 있다. 이에 따라 구조체의 하단부에서 구조체의 최대 직경이 나타날 수 있다.
- [0049] 한편, 본 발명에 의하면 아크릴산계 중합체, 칼슘알지네이트 및 전기전도성 단량체가 방사선 조사에 의해 중합

된 전기전도성 중합체를 포함하는 전기전도성 마이크로 니들 패치가 제공된다.

- [0050] 본 발명에 의해 획득되는 전기전도성 마이크로 니들 패치는 우수한 전기전도성을 나타내며, 용이하게 전도성의 조절이 가능하다.
- [0051] 이하, 구체적인 실시예를 통해 본 발명을 보다 구체적으로 설명한다. 하기 실시예는 본 발명의 이해를 돕기 위한 예시에 불과하며, 본 발명의 범위가 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0052] **실시예**
- [0053] **1. 마이크로니들 패치의 제조**
- [0054] **실시예 1**
- [0055] 수용성 고분자인 폴리아크릴산(중량평균분자량 1,250,000)의 농도가 1중량%가 되도록 1000mL의 3차 증류수에 상온에서 1 내지 3일 동안 용해하였다. 또한 알지네이트의 농도가 1중량%가 되도록 1000mL의 3차 증류수에 상온에서 1 내지 3일 동안 용해하였다. 또한, 0.1M HCl 1000mL에 전기전도성 단량체인 아닐린을 상온에서 1일 동안 용해하여 아닐린 용액의 농도가 10중량%가 되도록하였다.
- [0056] 그 다음, 세가지 수용액을 일정 부피비(폴리아크릴산 수용액:알지네이트 수용액:아닐린 용액 = 80:10:10)로 총 1000mL가 되도록 혼합하여, 혼합물 전체 중량을 기준으로, 아크릴산 중합체 0.8 중량%, 알지네이트 0.1 중량% 및 아닐린 단량체 1 중량%가 되게 하였다. 그 다음 균질기(Primix coporation, coporation, T. K. Homomixer MarkII)로 기포가 없어질 때 까지 혼합용액을 교반하였다. 그 결과 폴리아크릴산, 알지네이트 및 아닐린을 혼합한 혼합물을 제조하였다.
- [0057] 그 후, 상기 혼합물을 페트리 접시(9.5 mm x 9.5 mm)에 부은 후 혼합 용액이 담긴 페트리 접시에 니들 높이가 700 μm인 마이크로니들형 실리콘 몰드 (재질:Polydimehtylsiloxane)를 침지하였다. 이때 상기 니들의 형태는 보다 상세하게는, 밑면의 면적이 150μm²이며, 꼭지점의 내각이 65도(°)인 사각뿔의 모양인 것으로, 이와 같은 음각이 1 cm² 면적 당 9 개 형성된 마이크로니들형 실리콘 몰드를 사용하였다.
- [0058] 그 다음, 상기 혼합물이 주입된 마이크로 니들 성형틀에 감마선(Cobalt 60, MDS Nordion, Ottawa, Canada)을 10 kGy/h의 시간 당 선량으로 총 50kGy의 선량으로 조사하여, 1차 가교된 하이드로겔을 제조하였다. 이렇게 형성된 1차 가교된 하이드로겔을 촬영한 이미지를 도 5a에 나타내었다. 상기 1차 가교된 하이드로겔은 반상호침투 구조체(Semi-Interpeneterating network)를 가진다.
- [0059] 상기에서 획득된 1차 가교된 하이드로겔을 염화칼슘(CaCl₂)이 1중량%로 포함된 염화칼슘 수용액 100mL에 60분 동안 침지하여, 2차 가교된 하이드로겔을 제조함으로써 전기전도성 마이크로니들 패치를 획득하였다.
- [0060] 그 후, 반응하지 않은 폴리아크릴산, 알지네이트, 아닐린 및 칼슘이온을 제거하기 위해 3차 증류수로 3번 세척한 다음, 상온에서 2일 동안 건조한 뒤, 성형 틀을 분리 하여 2차 가교된 하이드로겔을 제조하였다.
- [0061] 상기 2차 가교된 하이드로겔을 주사전자현미경(SEM)으로 촬영한 이미지를 도 5b에 나타내었다. 도 5b에서 확인할 수 있는 바와 같이 칼슘 용액을 이용하여 2차 가교된 하이드로겔로 이루어진 마이크로니들 패치는 그 니들의 형태가 보다 또렷하게 형성된다.
- [0062] 상기와 같은 전기전도성 마이크로 니들 패치 제조방법은 도 1에 도식적으로 나타내었다.
- [0063] **실시예 2**
- [0064] 상기 실시예 1에서 방사선 조사 시 총 10kGy의 선량으로 방사선을 조사한 것을 제외하고는 실시예 1에서와 동일한 공정에 의해 마이크로 니들 패치를 제조하였다.
- [0065] **실시예 3**
- [0066] 상기 실시예 1에서 폴리아크릴산 수용액의 농도 0.1 중량%, 알지네이트 수용액의 농도 1.0중량% 및 아닐린 용액의 농도 5.0중량%가 되도록 하는 것을 제외하고는 실시예 1에서와 동일한 공정에 의해 마이크로 니들 패치를 제조하였다.
- [0067] **실시예 4**
- [0068] 상기 실시예 1에서 폴리아크릴산 수용액의 농도 1.0 중량%, 알지네이트 수용액의 농도 0.5중량% 및 아닐린 용액

의 농도 5.0중량%가 되도록 하는 것을 제외하고는 실시예 1에서와 동일한 공정에 의해 마이크로 니들 패치를 제조하였다.

[0069] **비교예 1**

[0070] 상기 실시예 1에서 50kGy의 방사선량으로 방사선을 조사하여 1차 가교된 하이드로겔을 제조하고, 칼슘용액에 침지하지 않는 것을 제외하고는 실시예 1에서와 동일한 공정에 의해 마이크로 니들 패치를 제조하였다.

[0071] **비교예 2**

[0072] 상기 실시예 1에서 10kGy의 방사선량으로 방사선을 조사하여 1차 가교된 하이드로겔을 제조하고, 칼슘용액에 침지하지 않는 것을 제외하고는 실시예 1에서와 동일한 공정에 의해 마이크로 니들 패치를 제조하였다.

[0073] **비교예 3**

[0074] 상기 실시예 3에서 1차 가교된 하이드로겔을 제조하고, 상기 하이드로겔을 칼슘용액에 침지하지 않고 1차 가교된 하이드로겔을 3차 증류수로 3번 세척한 다음, 상온에서 2일 동안 건조한 뒤, 성형 틀을 분리한 것을 제외하고는 실시예 3과 동일한 공정에 의해 마이크로 니들 패치를 제조하였다.

[0075] **비교예 4**

[0076] 상기 실시예 4에서 1차 가교된 하이드로겔을 제조하고, 상기 하이드로겔을 칼슘용액에 침지하지 않고 1차 가교된 하이드로겔을 3차 증류수로 3번 세척한 다음, 상온에서 2일 동안 건조한 뒤, 성형 틀을 분리한 것을 제외하고는 실시예 4와 동일한 공정에 의해 마이크로 니들 패치를 제조하였다.

[0077] **2. 하이드로겔의 겔화율 측정**

[0078] 본 발명에서 하이드로겔의 겔화율을 측정하는 방법은 다음과 같다. 먼저 방사선 조사에 의해 가교반응에 참여하지 않고 남아있는 아크릴산계 중합체, 알지네이트 및 전기전도성 단량체를 제거하기 위해 30℃에서 72시간 동안 3차 증류수를 이용하여 수세한다. 수세과정을 거친 하이드로겔을 70℃ 오븐에 넣고 48시간 동안 건조한다. 그 후 수세 후 건조된 겔의 무게(W_d)와 수세 전 초기 사용한 건조된 하이드로겔의 무게(W_i)를 측정한 후 식 (1)에 대입하여 겔화율을 백분율로 나타내었다.

[0079]
$$\text{겔화율}(\%) = W_d/W_i \times 100 \dots\dots\dots \text{식 (1)}$$

[0080] 이를 이용하여 폴리아크릴산, 알지네이트 및 전기전도성 단량체의 함량에 따른 1차 가교된 하이드로겔의 겔화율과 칼슘 용액의 농도에 따른 2차 가교된 하이드로겔의 겔화율을 측정하였다.

[0081] **(1) 1차 가교된 하이드로겔의 겔화율 측정**

[0082] **i) 아크릴산계 중합체의 함량에 따른 1차 가교된 하이드로겔의 겔화율**

[0083] 본 발명의 실시예 1에서 혼합물 전체를 기준으로 알지네이트 함량은 0.05중량%, 아닐린 단량체의 함량은 0.5중량%가 되도록 하며, 폴리아크릴산의 함량이 0.08중량%, 0.4중량%, 0.8중량% 및 1.6중량%인 것으로 하고, 칼슘용액에 침지하지 않고, 세척 및 건조과정이 없는 것을 제외하고는 실시예 1과 동일한 공정을 통해 1차 가교된 하이드로겔을 제조하였다. 상기 제조된 1차 가교된 하이드로겔의 식(1)에 따른 겔화율을 도 6에 나타내었으며, 각 폴리아크릴산의 함량에서 방사선 조사량(10, 25, 50, 75kGy)에 따른 겔화율도 같이 나타내었다.

[0084] 그 결과 폴리아크릴산의 함량이 0.08중량%, 0.4중량%, 0.8중량% 및 1.6중량%로 증가할수록 겔화율이 약 40%에서 약 95% 이상으로 증가되는 것을 확인하였다. 또한, 방사선 조사량이 10kGy에서 75kGy로 증가 하여도 겔화율은 소폭 증가됨을 확인하였다.

[0085] 다만, 10kGy 이상에서 사슬끼리 결합되므로 가교에 따른 겔이 형성되는 정도가 다르다는 것을 알 수 있었으며, 폴리아크릴산의 함량이 0.08중량% 미만일 경우 겔화율이 현저히 낮아지는 경향을 보였다.

[0086] **ii) 알지네이트의 함량에 따른 1차 가교된 하이드로겔의 겔화율**

[0087] 본 발명의 실시예 1에서 혼합물 전체를 기준으로 폴리아크릴산의 함량은 0.8중량%, 아닐린 단량체의 함량은 0.5중량%가 되도록 하며, 알지네이트의 함량이 0.01중량%, 0.05중량%, 0.1중량% 및 0.2중량%인 것으로 하고, 칼슘용액에 침지하지 않고, 세척 및 건조과정이 없는 것을 제외하고는 실시예 1과 동일한 공정을 통해 1차 가교된 하이드로겔을 제조하였다. 상기 제조된 1차 가교된 하이드로겔의 식(1)에 따른 겔화율을 도 7에 나타내었으며,

각 알지네이트의 함량에서 방사선 조사량(10, 25, 50, 75kGy)에 따른 겔화율도 같이 나타내었다.

[0088] 그 결과 알지네이트의 함량이 0.01중량%, 0.05중량%, 0.1중량% 및 0.2중량%로 증가할수록 겔화율이 약 95%에서 약 40%로 감소하는 것을 확인하였다.

[0089] 다만, 알지네이트의 함량이 0.01중량% 내지 0.05중량% 일때, 방사선 선량이 10kGy에서 75kGy로 증가하여도 높은 겔화율을 가지는 것은, 0.8중량%의 폴리악릴산의 함량만으로도 95% 이상의 높은 겔화율을 달성할 수 있어, 낮은 농도의 알지네이트는 방사선 조사량이 증가하여도 가교에 참여하지 않아, 가교 반응에 영향이 없기 때문일 것으로 판단된다.

[0090] 반면, 알지네이트의 함량이 0.05중량% 내지 0.2중량% 일때, 방사선 조사량이 10kGy에서 75kGy로 증가하는 경우 전체적인 겔화율은 낮더라도, 겔화율 자체는 5%이상 증가하는 것으로 확인하였다. 이는 1차 가교된 하이드로겔의 전체 함량에서 단위 부피당 폴리악릴산의 함량보다 알지네이트의 함량이 증가하여 방사선의 이온화 에너지의 증가에 따른 1차 가교된 하이드로겔의 물리적 결합력이 증가되어 겔화율이 증가되었다고 판단된다.

[0091] **iii) 전기전도성 단량체의 함량에 따른 1차 가교된 하이드로겔의 겔화율**

[0092] 본 발명의 실시예 1에서 혼합물 전체를 기준으로 폴리악릴산의 함량은 0.8중량%, 알지네이트의 함량은 0.05중량%가 되도록 하며, 아닐린 단량체의 함량이 0.1중량%, 0.5중량%, 1.0중량% 및 2.0중량%인 것으로 하고, 칼슘 용액에 침지하지 않고, 세척 및 건조과정이 없는 것을 제외하고는 실시예 1과 동일한 공정을 통해 1차 가교된 하이드로겔을 제조하였다. 상기 제조된 1차 가교된 하이드로겔의 식(1)에 따른 겔화율을 도 8에 나타내었으며, 각 아닐린 단량체의 함량에서 방사선 조사량(10, 25, 50, 75kGy)에 따른 겔화율도 같이 나타내었다.

[0093] 그 결과 아닐린 단량체의 함량이 0.1중량%, 0.5중량%, 1.0중량% 및 2.0중량%일 때, 1차 가교된 하이드로겔의 겔화율은 약 90% 이상인 것을 확인하였다.

[0094] 다만, 아닐린의 함량이 0.1중량% 및 0.5중량% 일 때, 방사선 선량이 10kGy에서 75kGy로 증가하여도 높은 겔화율을 가지는 것은, 0.8중량%의 폴리악릴산 함량만으로도 95%이상의 높은 겔화율을 달성할 수 있어, 낮은 농도의 알지네이트는 방사선 조사량이 증가하여도 가교에 참여하지 않아, 가교 반응에 영향이 없기 때문일 것으로 판단된다.

[0095] 반면, 아닐린의 함량이 1.0중량% 이상에서 겔화율이 낮아진 이유는 1차 가교된 하이드로겔의 전체 함량에서 단위 부피당 폴리악릴산의 함량 보다 아닐린의 함량이 증가되며, 용액의 점도가 희석되어 폴리악릴산의 가교 사슬이 방해 되었기 때문이다.

[0096] **(2) 2차 가교된 하이드로겔의 겔화율 측정**

[0097] 상기 실시예1 에서 2차 가교된 하이드로겔 제조 시 혼합물 전체를 기준으로, 폴리악릴산의 함량은 0.8중량%, 알지네이트의 함량은 0.05중량% 그리고 아닐린 단량체의 함량은 0.5중량%가 되도록 하며, CaCl₂수용액에서 CaCl₂의 함량을 0.1중량%, 1.0중량%, 5.0중량% 및 10중량%인 것으로 하는 것을 제외하고는 실시예 1와 동일한 공정을 통해 2차 가교된 하이드로겔을 제조하였다. 상기 제조된 2차 가교된 하이드로겔의 겔화율을 도 9에 나타내었으며, 각 칼슘 용액의 농도에서 방사선 조사에 따른 겔화율도 같이 나타내었다.

[0098] 이 때, CaCl₂의 함량을 0.1중량% 이상인 경우 모두 겔화율이 99% 이상인 것으로 보여졌다. 이를 통해, 모든 농도에서 알지네이트가 가교 반응에 거의 참여 하였다는 것을 알 수 있었다.

[0099] **3. 수분 함량에 따른 하이드로겔의 크기 변화 측정**

[0100] 실시예 1, 2 및 비교예 1, 2에 따라 제조된 각 마이크로 니들 패치에서 수분 함량에 따른 하이드로겔의 크기 변화를 측정하였다.

[0101] 본 실험은 글라스 디쉬에 건조된 하이드로겔(지름 8mm)을 37℃에서 증류수에 48시간 동안 침지시킨 후, 꺼내어 하이드로겔 표면의 물기를 닦아준 후 길이를 측정하였다. 변형율은 팽윤된 길이(L_s)와 건조된 겔의 길이(L_d)를 측정한 후 식 (2)에 대입하여 변형율을 백분율로 나타내었다. 이에 따른 관찰 결과를 도 2a 및 도 2b에 나타내었다.

[0102] 변형율(%) = (L_s - L_d)/L_d X 100식 (2)

[0103] 또한, 도 2a 및 도 2b에 나타난 각 하이드로겔의 사이즈를 비교한 결과를 도 2c에 그래프로 도시하였고, 각 하

이드로겔의 흡윤 시 사이즈 변화를 비교한 결과를 도 2d에 그래프로 도시하였다.

[0104] 그 결과 칼슘 용액에 침지되지 않은 비교예 2의 하이드로겔(1차 가교된 하이드로겔)은 흡윤 시 하이드로겔의 지름이 건조 시(약 8mm) 보다 약 3.3배(약 27mm) 커졌으며, 비교예 1의 하이드로겔은 흡윤 시 하이드로겔의 지름이 건조 시(약 8mm) 보다 약 2.8배(약 22mm) 커짐을 확인할 수 있었다. 반면, 방사선 조사 후 칼슘용액에 침지된 실시예 1 및 2에 따라 제조된 하이드로겔은 흡윤 시 하이드로겔의 형태가 건조 시와 차이가 없음을 확인할 수 있었다.

[0105] 또한, 도 2d를 살펴보면 비교예 2의 하이드로겔의 변형율은 약 330%이고, 비교예 1의 하이드로겔의 변형율은 약 280%임을 확인할 수 있었다. 반면, 방사선 조사 후 칼슘 용액에 침지된 실시예 1 및 2에 따라 제조된 하이드로겔은 흡윤 시 하이드로겔의 변형율이 0%로 수분함량에 따라 하이드로겔의 크기 변화가 없음을 확인할 수 있었다.

[0106] **4. 하이드로겔의 팽윤도(swelling) 측정**

[0107] 실시예 1, 2 및 비교예 1, 2에 따라 제조된 각 하이드로겔에서 하이드로겔의 팽윤도를 측정하였다. 팽윤도를 측정하기 위해 건조된 하이드로겔(지름 8mm)을 37℃에서 증류수에 48시간동안 침지시킨 후, 꺼내어 하이드로겔 표면의 물기를 닦아준 후 길이를 측정하였다. 이에 따른 결과를 비교한 그래프를 도 3에 나타내었다. 이때, 팽윤도는 팽윤된 겔 무게(W_s)와 건조된 겔 무게(W_d)를 측정한 후 식 (3)에 대입하여 팽윤도를 백분율로 나타내었다.

[0108]
$$\text{팽윤도}(\%) = (W_s - W_d) / W_d \times 100 \dots\dots\dots \text{식 (3)}$$

[0109] 그 결과 도 3에 나타난 바와 같이 비교예 2의 하이드로겔은 팽윤도가 약 8000%이고, 비교예 1의 하이드로겔은 팽윤도가 약 7000%였다. 반면, 실시예 1 및 2의 하이드로겔은 팽윤도가 0%에 가까웠다. 상기 2.에서와 마찬가지로 칼슘 용액에 침지된 후 최종적으로 획득되는 본 발명의 하이드로겔은 흡윤 시 하이드로겔의 형태에 변화가 없고 그 형태를 유지할 수 있음을 확인할 수 있다.

[0110] 2차 가교된 하이드로겔 보다 1차 가교된 하이드로겔에서 하이드로겔의 크기, 변형율, 팽윤도가 크게 증가한 것은 방사선에 의해 물리적 가교된 알지네이트의 분자사슬의 3차원 망상구조에서 수분함유량이 증가 되었기 때문이다. 나아가, 2차 가교된 하이드로겔에서는 추가된 칼슘에 의해 화학적으로 가교된 알지네이트 때문에 수분이 하이드로겔 내로 침투할 수 없을 만큼 폴리아닐린 및 알지네이트의 분자 사슬이 상호침투구조체의 망상구조를 형성하였기 때문에 하이드로겔 내로 수분이 흡수 되지 못한다.

[0111] **5. 하이드로겔의 전도도(conductivity) 측정**

[0112] 실시예 1, 2 및 비교예 1, 2에 따라 제조된 각 하이드로겔에서의 전도도를 측정하였다. 전도도를 측정하기 위해 4침법(four-point probe method, Modysystems, Korea)를 이용하였으며, -1V에서 1V 범위의 선형 스캔 전압전류법(linear scan voltammetry)을 이용하여 측정하였다. 분석에 사용된 시료의 크기는 1 x 1 cm이며, 두께는 아들자 캘리퍼스(Vernier calipers, Mitutoyo, Japan)를 이용하여 측정하였다. 또한 저항은 I-V (Current-Voltage) 커브를 이용하여 분석하였으며, 이에 따른 결과를 비교한 그래프를 도 4에 나타내었다. 이때, 시료의 두께와 저항을 이용하여 식 (4)에 대입하여 전기전도도를 분석하였다.

[0113]
$$\text{전기전도도}(S/cm) = 1 / (\text{시료의 두께} \times \text{저항}) \dots\dots\dots (4)$$

[0114] 그 결과 비교예 1 및 2의 하이드로겔의 전도도는 0s/cm을 나타냈지만, 실시예 1의 하이드로겔의 전도도는 약 0.017s/cm를 나타내었고, 실시예 2의 하이드로겔의 전도도는 약 0.007s/cm를 나타내었다. 이는 본 발명의 전기전도성 마이크로 니들 패치 제조 공정 중 방사선의 조사량에 따라 최종 산물인 하이드로겔의 전도도가 현저하게 향상될 수 있음을 보여준다.

[0115] 2차 가교된 하이드로겔에서는 아닐린의 중합에 의해 폴리아닐린 고분자사슬이 상호침투구조체의 3차원 망상구조화가 되어 전기전도성을 갖게 되었으며, 방사선량이 증가할수록 망상구조에서 분자 사슬의 단위 면적당 밀도가 증가하여 전기전도도가 증가한다.

[0116] **6. 하이드로겔의 형태학적 분석**

[0117] 실시예 3, 4 및 비교예 3, 4에 따라 제조된 각 하이드로겔의 형태학적 특성을 관찰하기 위해 주사전자현미경(FE-SEM, Hitachi S-4800, Japan)을 이용하여 각 하이드로겔을 촬영하였다. 이 때, 가교 반응에 참여하지 않고 남아있는 고분자를 제거하기 위하여 30℃에서 72시간 동안 침지 시킨 하이드로겔을 증류수로 3번 이상 세척한

후 70℃ 오븐에 넣고 48시간 동안 건조하였다. 건조된 시료는 고해상도의 이미지를 얻기 위해 스퍼터 코터 (sputter coater)를 이용하여 60초 동안 백금코팅을 하였으며, 15kV의 전자빔, 8.3mm의 거리 조건에서 확인하였다. 이 때 촬영된 각 하이드로겔을 도 10에 나타내었으며, 비교예 3은 (a), 비교예 4는(b)에 나타내었으며, 실시예 3은 (c), 실시예 4는 (d)에 나타내었다.

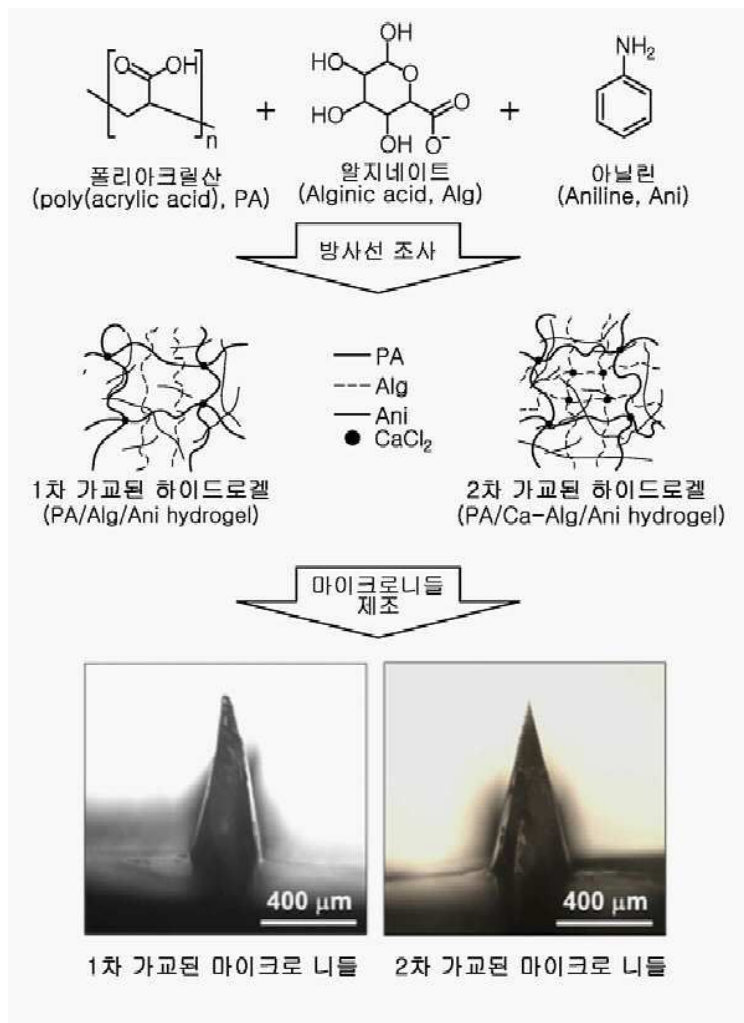
[0118] 그 결과 실시예 3 및 비교예 3의 하이드로겔은 건조 시, 하이드로겔의 고분자 농도가 낮아, 수분이 증발되면서 마이크로 니들의 부피가 감소되어 마이크로 니들 성형 틀과는 다른 니들의 형태가 제조되는 것을 확인 할 수 있었다.

[0119] 또한, 실시예 4 및 비교예 4와 실시예 3 및 비교예 3을 비교한 경우, 폴리아크릴산의 함량이 증가하고, 알지네이트의 함량이 감소했을 때, 약 650 μ m의 마이크로니들이 제조되었음을 확인할 수 있었다. 또한, 비교예 4 보다 실시예 4에서 더욱 정교한 마이크로 니들이 제조되었으며, 물리적 특성이 향상되어 니들 끝 부분이 뾰족하여 피부로 침투 할 때 구부러지지 않을 것으로 확인된다.

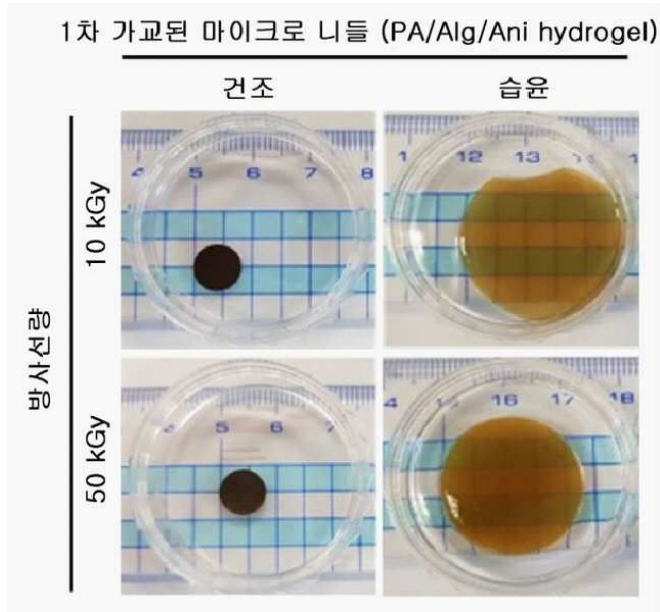
[0120] 이상에서 본 발명의 실시예에 대하여 상세하게 설명하였지만 본 발명의 권리범위는 이에 한정되는 것은 아니고, 청구범위에 기재된 본 발명의 기술적 사상을 벗어나지 않는 범위 내에서 다양한 수정 및 변형이 가능하다는 것은 당 기술분야의 통상의 지식을 가진 자에게는 자명할 것이다.

도면

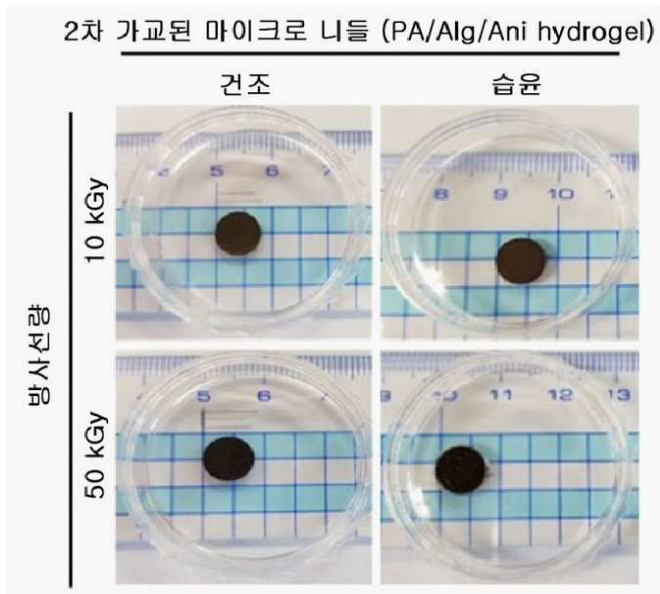
도면1



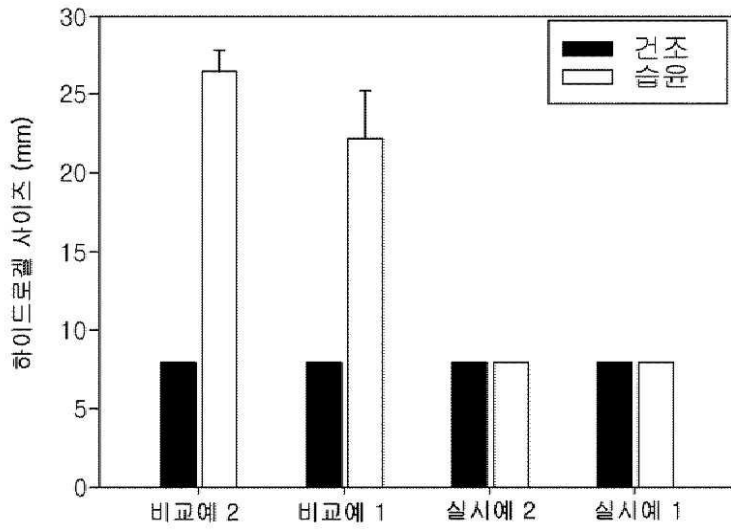
도면2a



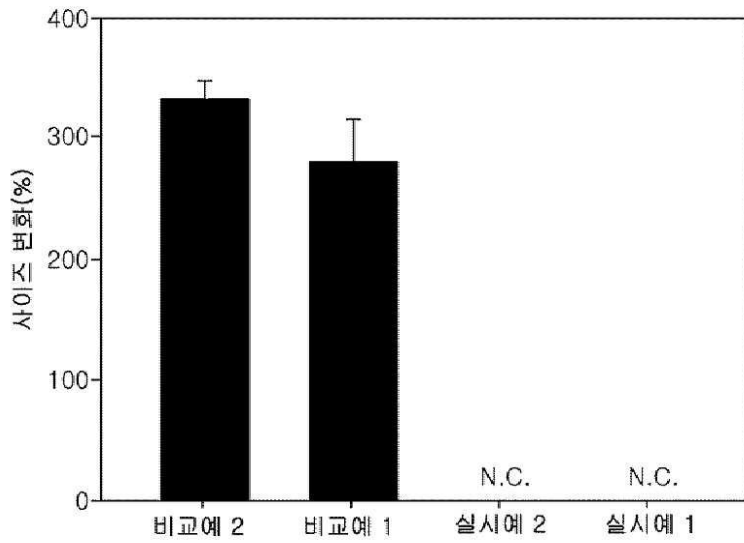
도면2b



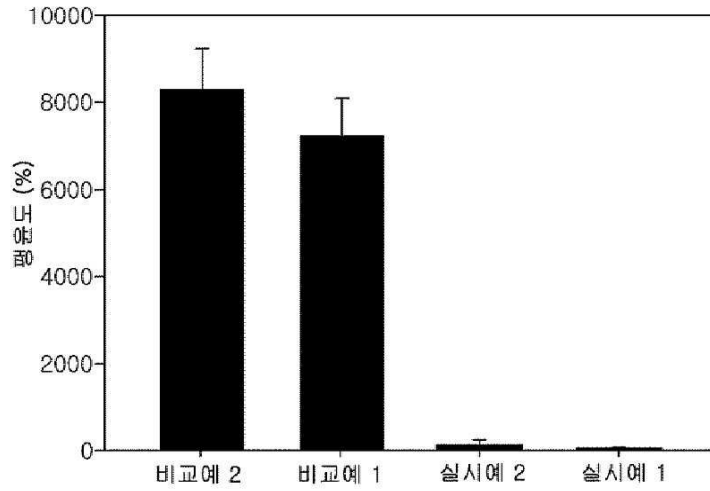
도면2c



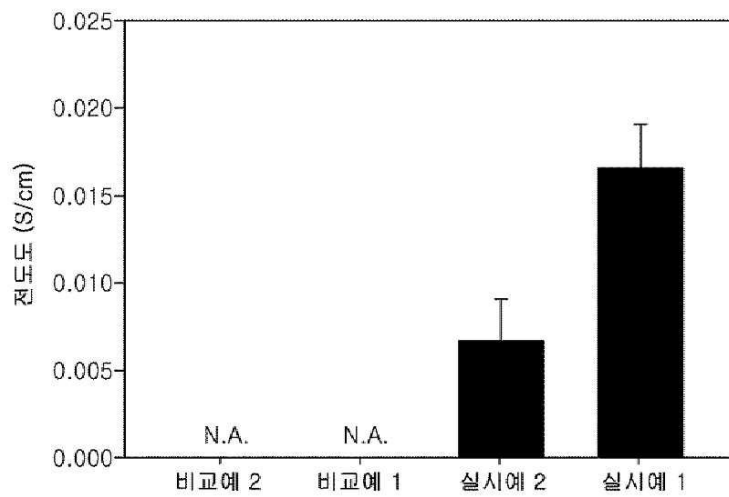
도면2d



도면3



도면4



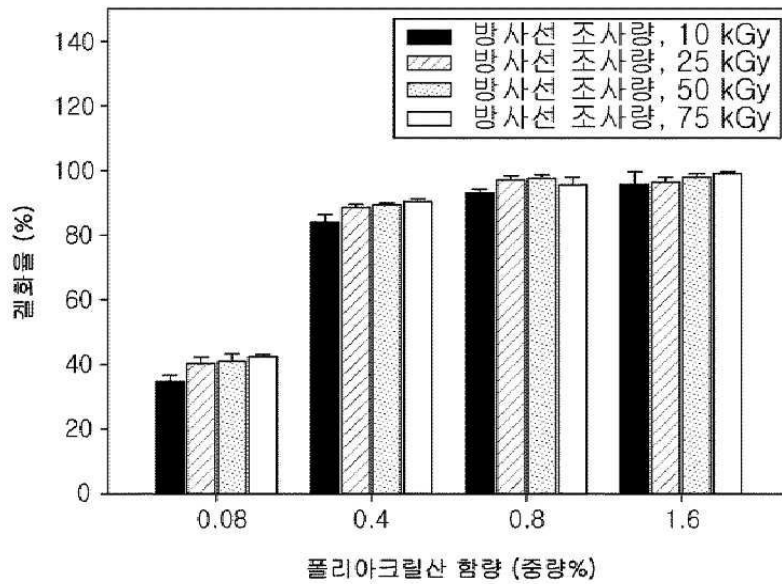
도면5a



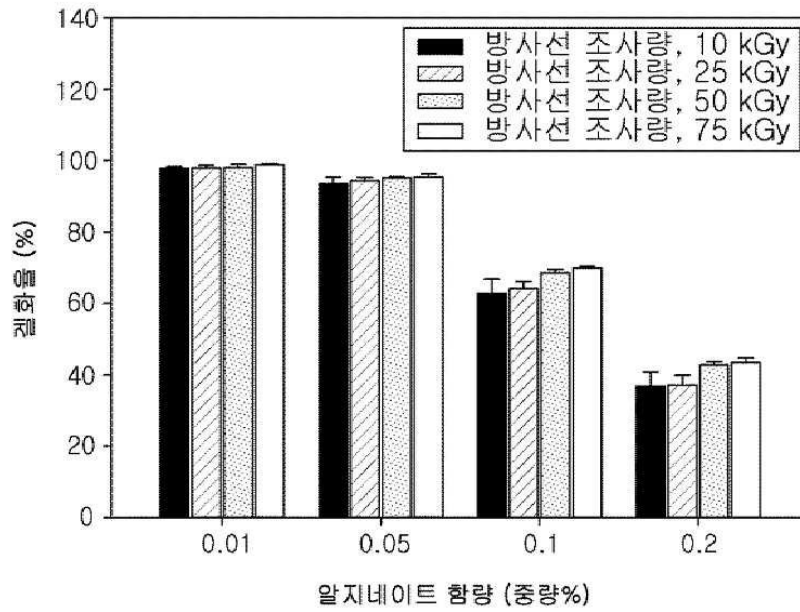
도면5b



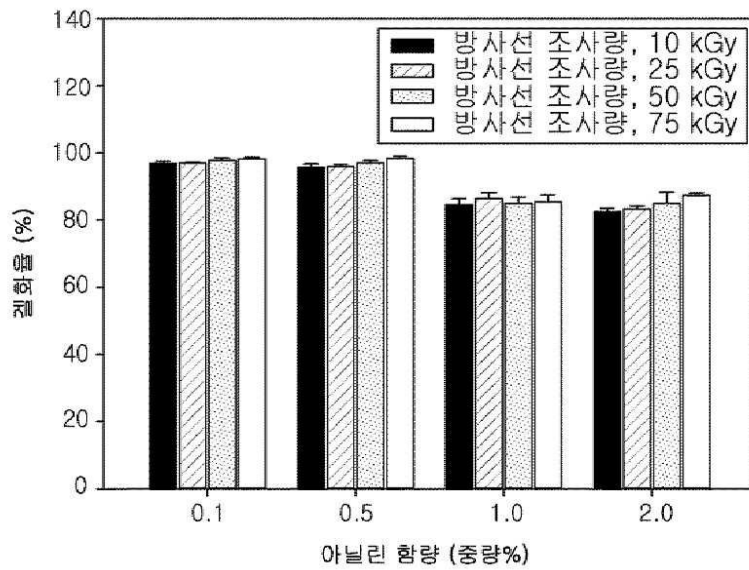
도면6



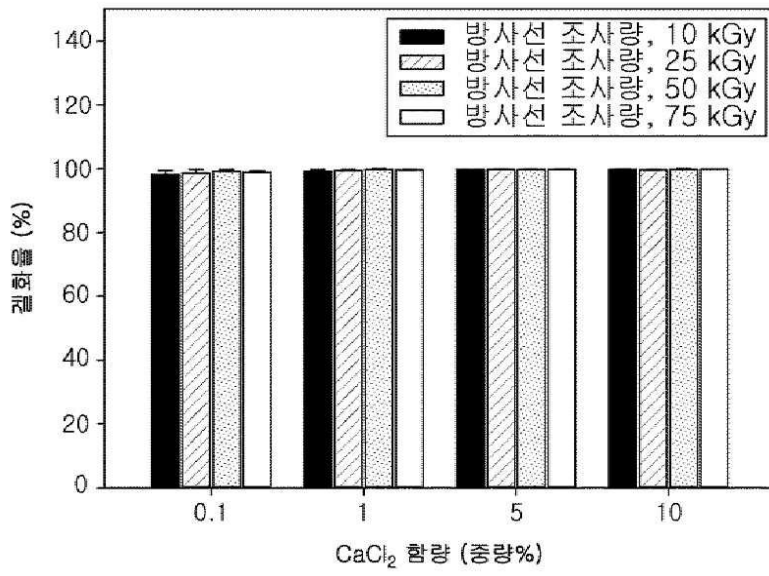
도면7



도면8



도면9



도면10

