(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2017년06월14일
(11) 등록번호 10-1747099
(24) 등록일자 2017년06월08일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61M 37/00 (2006.01) *A61L 31/04* (2006.01)
B29C 39/02 (2006.01) *B29L 31/00* (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61M 37/0015 (2013.01)
A61L 31/04 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2016-0015785
(22) 출원일자 2016년02월11일
심사청구일자 2016년02월11일
(56) 선행기술조사문헌
KR101582314 B1
(뒷면에 계속)
전체 청구항 수 : 총 19 항

(73) 특허권자
권영덕
경기도 성남시 분당구 판교역로 100, 602동 1504호 (백현동, 백현마을)
(72) 발명자
권지은
경기도 성남시 분당구 판교역로 100 ,602동1504호(백현동,백현마을)
(74) 대리인
특허법인우인

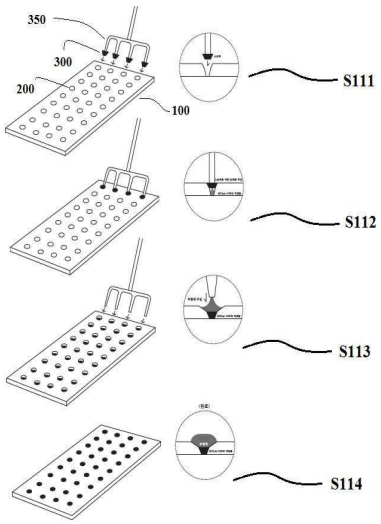
심사관 : 강성현

(54) 발명의 명칭 **생체적합성 고분자를 이용한 마이크로니들의 제조방법**

(57) 요 약

본 발명은 원추 모양의 복수 개의 홀(200)이 이격되어 형성되어 있는 주형틀(100)의 홀(200)의 상부를 스토퍼(300)로 막고 압을 가하거나 주형틀(100)의 홀(200)의 상부를 스토퍼(300)로 막고 홀의 하부를 진공펌프(400)와 연결하거나, 주형틀의 바닥 하부에 패드(600)를 위치시켜 밀봉하고, 홀(200)의 상부를 진공 스토퍼(310)로 막고 진공펌프를 연결하여 진공상태에서 적정량의 유효성분을 함유한 생체적합성 고분자 용액을 적하한 다음, 진공을 해제하여 유효 성분(10), 부형제(20)를 함유하는 생체적합성 고분자 용액을 순차적으로 충전하고 상기 생체적합성 고분자 용액을 고화시킴으로써 생체적합성 고분자 기반 마이크로니들을 제조하며, 이와 같은 방법으로 제조된 마이크로니들은 복잡하고 오랜 제조시간에 따른 약물의 변성, 불충분한 경도, 약물의 손실이 발생하는 문제점을 해결하면서 무통증을 실현하면서 피부 침투/자극이 가능한 직경, 경도 및 길이를 가질 수 있는 효과가 있다.

대 표 도 - 도1



(52) CPC특허분류
B29C 39/02 (2013.01)
A61M 2037/0046 (2013.01)
A61M 2037/0053 (2013.01)
B29L 2031/7544 (2013.01)

(56) 선행기술조사문헌
KR1020100033514 A
KR1020140051648 A
US20150141910 A1
WO2007080427 A2
WO2015010599 A1

명 세 서

청구범위

청구항 1

다음의 단계를 포함하는 생체적합성 고분자 기반 마이크로니들의 제조방법:

(a) 원추 모양의 관통된 복수 개의 홀이 이격되어 형성되어 있는 주형틀의 홀 상부를 스토퍼로 막고 충전니들을 이용하여 적정량의 유효성분을 함유한 생체적합성 고분자 용액을 주입하는 1차 충전단계;

(b) 충전니들을 이용하여 부형제를 함유한 생체적합성 고분자 용액을 주입하는 2차 충전단계;

(c) 상기 생체적합성 고분자 용액을 고화시키는 단계; 및

(d) 상기 주형틀의 상부에 패드를 부착한 다음, 주형틀에서 탈착시키는 단계.

청구항 2

다음의 단계를 포함하는 생체적합성 고분자 기반 마이크로니들의 제조방법:

(a) 원추 모양의 관통된 복수 개의 홀이 이격되어 형성되어 있는 주형틀의 홀 상부를 스토퍼로 막고 홀의 하부에 진공을 형성한 다음, 충전니들을 이용하여 적정량의 유효성분을 함유한 생체적합성 고분자 용액을 주입하는 1차 충전단계;

(b) 충전니들을 이용하여 부형제를 함유한 생체적합성 고분자 용액을 주입하는 2차 충전단계;

(c) 상기 생체적합성 고분자 용액을 고화시키는 단계; 및

(d) 상기 주형틀의 상부에 패드를 부착한 다음, 주형틀에서 탈착시키는 단계.

청구항 3

다음의 단계를 포함하는 생체적합성 고분자 기반 마이크로니들의 제조방법:

(a) 원추 모양의 관통된 복수 개의 홀이 이격되어 형성되어 있는 주형틀의 바닥 하부에 패드를 위치시켜 밀봉하고, 홀의 상부를 진공 스토퍼로 막고 진공상태에서 적정량의 유효성분을 함유한 생체적합성 고분자 용액을 적하한 다음, 진공을 해제하여 생체적합성 고분자 용액을 충전하는 1차 충전단계;

(b) 충전니들을 이용하여 부형제를 함유한 생체적합성 고분자 용액을 주입하는 2차 충전단계;

(c) 상기 생체적합성 고분자 용액을 고화시키는 단계; 및

(d) 상기 주형틀의 상부에 패드를 부착한 다음, 주형틀에서 탈착시키는 단계.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 (b) 2차 충전단계 이후에 충전니들을 이용하여 생체적합성 고분자 용액을 주입하는 3차 충전단계를 추가로 포함하는 생체적합성 고분자 기반 마이크로니들의 제조방법.

청구항 5

제3항에 있어서, 진공을 해제할 때, 홀 내부에 있는 에어가 제거되면서 생체적합성 고분자 용액을 충전하는 것을 특징으로 하는 생체적합성 고분자 기반 마이크로니들의 제조방법.

청구항 6

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 (a), (b) 또는 (c) 단계 후에 비젼 시스템을 통해 마이크로니들의 모양과 크기를 확인하는 단계를 추가로 포함하는 생체적합성 고분자 기반 마이크로니들의 제조방법.

청구항 7

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 (c) 단계 후에 추가의 고화 또는 건조를 수행하는 단계를 추가로 포함하는 생체적합성 고분자 기반 마이크로니들의 제조방법.

청구항 8

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 생체적합성 고분자는 히알루론산(hyaluronicacid; HA), 젤라틴(gelatin), 키토산(chitosan), 콜라겐(collagen), 알긴산, 펙틴, 카라기난, 콘드로이틴(설페이트), 덱스트란(설페이트), 폴리라이신(polylysine), 카르복시메틸티틴, 피브린, 아가로스, 풀루란, 셀룰로오스, 폴리비닐피롤리돈(PVP), 폴리에틸렌글리콜(PEG), 폴리비닐알콜(PVA), 히드록시프로필셀룰로스(HPC), 히드록시에틸셀룰로스(HEC), 히드록시프로필메틸셀룰로스(HPMC), 나트륨카르복시메틸셀룰로스, 폴리알콜, 아라비아검, 알기네이트, 시클로덱스트린, 덱스트린, 포도당, 과당, 녹말, 트레할로스, 글루코스, 말토스, 락토스, 락툴로스, 프럭토스, 투라노스, 멜리토스, 멜레지토스, 덱스트란, 소르비톨, 크실리톨, 팔라티니트, 폴리락트산(polylactic acid), 폴리글리콜산(polyglycolic acid), 폴리에틸렌옥사이드, 폴리아크릴산, 폴리아크릴아마이드, 폴리메타아크릴산 및 폴리말레인산으로 구성된 군에서 1종 이상 선택되는 것을 특징으로 하는 생체적합성 고분자 기반 마이크로니들의 제조방법.

청구항 9

제8항에 있어서, 상기 생체적합성 고분자는 히알루론산인 것을 특징으로 하는 생체적합성 고분자 기반 마이크로니들의 제조방법.

청구항 10

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 스토퍼는 실리콘 또는 고무로 구성되는 것을 특징으로 하는 생체적합성 고분자 기반 마이크로니들의 제조방법.

청구항 11

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 주형틀은 스테인레스, 철 및 플라스틱으로 구성된 군에서 선택되는 것을 특징으로 하는 생체적합성고분자 기반 마이크로니들의 제조방법.

청구항 12

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 생체적합성 고분자 용액의 온도는 10~65℃인 것을 특징으로 하는 생체적합성 고분자 기반 마이크로니들의 제조방법.

청구항 13

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 5~30℃의 온도에서 송풍하거나 80℃ 이상의 온도에서 송풍하거나 급

속 동결건조하여 고화시키는 것을 특징으로 하는 생체적합성 고분자 기반 마이크로니들의 제조방법.

청구항 14

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 유효성분은 화장 유효성분이고, 상기 마이크로니들은 기저층 하단부부터 침의 끝부분까지의 길이는 50~270㎛이며, 기저층 하단부의 직경은 30~80㎛이고, 침의 끝부분의 직경은 10~50㎛이며, 침의 끝부분부터 화장 유효성분, 부형제 및 생체적합성 고분자 매트릭스로 구성된 패치 부착부가 순차적으로 충전된 것을 특징으로 하는 생체적합성 고분자 기반 마이크로니들의 제조방법.

청구항 15

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 유효성분은 약학 유효성분이고, 상기 마이크로니들은 기저층 하단부부터 침의 끝부분까지의 길이는 600㎛ 이하이며, 기저층 하단부의 직경은 100~400㎛이고, 침의 끝부분의 직경은 10~70㎛이며, 침의 끝부분부터 약학 유효성분, 부형제 및 생체적합성 고분자 매트릭스로 구성된 패치 부착부가 순차적으로 충전된 것을 특징으로 하는 생체적합성 고분자 기반 마이크로니들의 제조방법.

청구항 16

다음의 단계를 포함하는 생체적합성 고분자 기반 마이크로니들의 제조방법:

(a) 원추 모양의 관통된 복수 개의 홀이 이격되어 형성되어 있는 주형틀 상부에 적정량의 유효성분을 함유한 생체적합성 고분자 용액을 적하하고 균일하게 도포한 다음, 상기 주형틀의 홀의 하부를 진공펌프와 연결하여 생체적합성 고분자 용액을 주입하는 단계;

(b) 상기 (a) 단계를 1~10회 반복하는 단계;

(c) 상기 생체적합성 고분자 용액을 고화시키는 단계; 및

(c) 상기 주형틀의 상부에 패드를 부착한 다음, 주형틀에서 탈착시키는 단계.

청구항 17

제16항에 있어서, 상기 유효성분은 화장 유효성분이고, 상기 마이크로니들은 기저층 하단부부터 침의 끝부분까지의 길이는 50~270㎛이며, 기저층 하단부의 직경은 30~80㎛이고, 침의 끝부분의 직경은 10~50㎛이며, 침의 끝부분부터 화장 유효성분, 부형제 및 생체적합성 고분자 매트릭스로 구성된 패치 부착부가 순차적으로 충전된 것을 특징으로 하는 생체적합성 고분자 기반 마이크로니들의 제조방법.

청구항 18

기저층 하단부부터 침의 끝부분까지의 길이는 600㎛ 이하이며, 기저층 하단부의 직경은 100~400㎛이고, 침의 끝부분의 직경은 10~70㎛이며, 침의 끝부분부터 약학 유효성분과 부형제 함유 가교도 1~10%의 가교된 히알루론산 매트릭스가 순차적으로 충전된 것을 특징으로 하는 가교-히알루론산 기반 마이크로니들.

청구항 19

기저층 하단부부터 침의 끝부분까지의 길이는 50~270㎛이며, 기저층 하단부의 직경은 30~80㎛이고, 침의 끝부분의 직경은 10~50㎛이며, 침의 끝부분부터 화장 유효성분과 부형제 함유 가교도 1~10%의 가교된 히알루론산 매트릭스가 순차적으로 충전된 것을 특징으로 하는 가교-히알루론산 기반 마이크로니들.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 생체적합성 고분자를 이용한 마이크로니들의 제조방법에 관한 것으로서, 더욱 상세하게는 홀이 이격되어 형성되어 있는 주형틀에 압력을 적용할 수 있는 스토퍼와 미세충전니들 및/또는 진공펌프를 사용하여 히알루론산 용액과 같은 생체적합성 고분자 용액을 충진 및 고화시켜 약물이 손실 및 변성되지 않으면서 충분한 경도와 무통증을 실현시킬 수 있는 마이크로니들을 간단하고 경제적으로 제조하는 방법에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0003] 인체에 적용되는 약물을 효과적으로 전달하기 위한 방법으로서, 피하 주사 바늘을 통해 의약을 액상 형태로 주입하는 방식이 널리 적용되고 있다. 그러나 100㎛ 이상의 직경을 갖는 피하 주사 또는 근육주사 바늘은 피부에 존재하는 다수의 통점을 자극하여 환자에게 주사침의 공포(needle phobia)에까지 이르는 통증, 피부의 국부적 손상 및 출혈을 줄 수 있으며, 이의 사용을 위해서는 고도의 숙련을 요구하고 주사 부위에서의 질병 감염 등의 문제점이 있다.

[0004] 이러한 피하 주사 바늘이 갖는 상기와 같은 문제점을 해결하기 위하여 인체의 적용하는 직경과 높이가 10~100㎛ 정도에 불과한 마이크로니들 장치를 이용한 약물의 경피 전달 방법이 활발하게 연구되고 있다. 마이크로니들 장치는 경피 약물 전달의 주요 장벽층인 피부의 각질층을 뚫는 마이크로니들을 이용하여 수피부를 관통하는 수 많은 채널들을 한꺼번에 형성한다. 상기 채널들을 통하여 충분한 양의 약물이 표피층 또는 진피층에 도달할 수 있으며, 이후 약물은 혈관과 임파선을 통해 흡수되어 인체의 순환 시스템 내로 전달된다. 또한, 마이크로니들은 미용 목적으로도 사용될 수 있다. 예를 들면, 피부 상에 또는 마이크로니들 상에 생리 활성 물질을 도포한 후, 상기 마이크로니들 들에 의해 피부 내에 마이크로 채널을 형성하여 경피 전달한다. 마이크로니들을 이용한 유효물질의 경피 전달 방식은 매우 유용하지만, 종래의 복합한 구조의 마이크로니들 장치를 단순화한 패치 타입의 마이크로니들 장치가 더욱 유용하게 사용된다.

[0005] 마이크로니들은 무통증의 피부 관통을 특징으로 하므로, 최소 첨예성을 위한 상단부의 직경이 매우 중요하며, 10~20㎛의 각질층을 관통하여야 하므로, 충분한 물리적 경도를 가져야 한다. 또한, 모세혈관까지 도달함으로써 약물 전달의 효율성을 높이기 위한 적정 길이도 중요한 요소 중의 하나이다.

[0006] 평면내(in-plane) 또는 평면외(out-of-plane) 타입의 마이크로니들을 포함하여 다양한 마이크로니들이 개발되고 있는데, 이들 마이크로니들을 제작하는 방법으로는 에칭 방법과 포토리소그래피 방법이 있는데, 이 둘을 조합하여 사용할 수도 있다.

[0007] 미국공개특허 제2002-138049호는 에칭 방법을 이용한 평면외 타입의 솔리드 마이크로니들을 제조하는 방법을 개시하고 있는데, 이 에칭 방법은 50~100㎛ 직경, 500㎛의 길이로 솔리드 실리콘 마이크로니들을 제작할 수 있지만, 무통증 피부 관통을 실현하는 것이 불가능하고, 목적 부위로 약물 및 미용성분을 전달하는 데 어려움이 있다.

[0008] 포토리소그래피 방법을 이용하여 캡슐 형태로 제작된 물질을 탑재하여 생체적합성 솔리드 마이크로니들을 제작하는 방법이 공지되어 있는데, 이 방법은 캡슐 형태로 제작가능한 약물의 탑재가 자유롭다는 장점이 있으나 약물 탑재량이 많아지면 마이크로니들의 경도가 약해져 다량의 투약이 필요한 약물에는 적용할 수 없다는 문제점이 있다(Jung-Hwan P. *et al.*, Pharmaceutical Research, Vol. 23, No. 5, May 2006).

[0009] 일본공개특허 제2005-154321호에서는 주형에 말토오스와 약물을 혼합한 조성물을 가하고 이를 응고시켜 흡수형 마이크로니들을 제작하는 방법을 개시하고 있다. 상기 특허는 마이크로니들을 흡수형으로 제작하여 약물의 경피 흡수를 목적으로 하고 있으나 피부 관통시 통증을 수반하며, 주형제작의 기술적인 한계로 인하여 무통증을 수반하는 적절한 상단부 직경을 지니면서 효과적인 약물전달에 요구되는 수준의 길이, 즉 1㎜ 이상의 길이를 지닌 마이크로니들을 제작하는 것이 불가능하다는 문제점이 있다. 또한, 주형을 사용하여 제작하는 방법은 마이크로니들의 직경과 길이를 조절하기 위하여 복잡한 과정을 거쳐 새로운 주형과 틀을 제작해야 한다는 추가의 공정이 필요하며, 주형 내에 물질을 넣어 마이크로니들을 제작하는 공정이 복잡하고 장시간 소요된다는 문제가 있다.

[0010] 폴리다이메틸사일록세인(polydimethylsiloxane: PDMS) 주형에서 폴리바이닐파이롤리돈(polyvinylpyrrolidone: PVP)과 메타크릴릭에시드(methacrylic acid: MAA)를 혼합한 물질을 사용하여 제작된 생분해성 마이크로니들이 공지되어 있다(Sean P Sullivan et al., Advanced Materials 2008, 1). 또한 카르복시메틸셀룰로오스를 피라미

드구조의 주형에 넣어 마이크로니들을 제작하기도 하였다(Jeong Woo Lee et al., Biomaterials 2007, 1). 그러나, 주형을 사용하여 제작하는 방법은 마이크로니들의 직경과 길이를 조절하기 위하여 복잡한 과정을 거쳐 새로운 주형과 틀을 제작해야 한다는 한계를 지니고 있으며, 주형 내에 물질을 넣어 마이크로니들을 제작하는 공정이 복잡하고, 장시간 소요된다는 단점이 존재한다.

[0011] 또한, 미국공개특허 US 20080157421A1호는 핀 구조를 사용하여 피부 니들(skin needle)을 제작하는 장비 및 방법에 대해 공지하고 있다. 이 방법은 기판 위의 베이스에서 가열, 점성물의 인장력을 이용하여 핀(pin)으로 잡아당기는 방법을 사용하고 있다. 이 방법은 열에 의해 녹거나 점성을 갖는 물질을 핀 구조물을 사용하여 당기는 방법을 사용하였기 때문에 원하는 패턴에 따라 핀 구조를 새롭게 제작해야 하는 과정이 필요하여 생산비용의 증가하고, 가열 공정으로 인해 열에 민감한 다양한 바이오 의약품의 탑재가 어렵다는 한계를 극복하지 못하고 있다.

[0012] 또한, 한국등록특허 제10-1254240호는 점성 물질을 도포 및 건조하여 바닥층을 형성하고, 점성조성물을 스팟팅, 기판을 접촉하고 인장 및 응고시킴으로써 마이크로니들을 제작하는 방법을 공지하고 있다. 상기 방법은 히알루론산의 적정량을 플레이트 위에 점적한 다음 다른 플레이트나 기구를 통하여 인장하는 형태로서, 인장시 굵기나 길이를 적절하게 조절하기 어려울 뿐만 아니라 히알루론산 특성상 점도가 일정하지 않고 환경, 특히 노출온도와 습도의 영향을 많이 받는다. 또한 인장 후 송풍이라든지 온도를 이용하여 고화를 할 때, 커팅을 하면 특히 일정한 모양과 크기의 침을 기대하기 어렵고 공정상 효율 관리에도 고충이 예상된다.

[0013] 또한, 한국등록특허 제10-0943157호는 반도체 식각 공정을 이용하여 미세바늘 패턴을 양각, 다이싱 공정을 통해 미세바늘 패턴을 가진 미세바늘 어레이 제조용 금형을 기재하고 있다. 상기 방법은 어레이 제조용 금형은 가공의 특성상 아주 미세한 침을 기대하기 어렵다. 특히 주형틀을 이용하여 외관상으로는 좋으나 주형틀의 한계점, 특히 조립 후 정밀성의 한계점이 있기 때문에 10~50㎛ 크기의 침을 제조하는 것은 메커니즘(mechanism)상 어려움이 예상되어 이 제조물이 갖는 장점인 주사침 공포(needle phobia)를 극복하기 어려운 문제점이 있다. 또한 의약품을 적용하기 위해서는 안정성 및 유효성을 모두 확보해야 하는데 그러기에는 많은 문제가 있다. 예를 들어, 피하주사까지 하기 위해서 무균적으로 실시하는 것이 요구되는데, 인장형 또는 어레이 같은 경우 사람의 간섭이 많기 때문에 현 상황에서 무균 제조물을 실현하는 데에 상당한 어려움이 예상된다.

[0014] 필요한 부분에만 유효성을 갖고 있는 주성분이 위치해서 충분히 공급할 수 있어야 하는데 한국등록특허 제10-1254240호와 한국등록특허 제10-0943157호 모두 같은 용액을 사용하여 충전하든지 아니면 그렇게 할 수 없는 한계가 있다.

[0016] 이에, 본 발명자들은 상기 문제점을 해결하기 위하여 예의 노력한 결과, 홀이 이격되어 형성되어 있는 주형틀에 압력용 스토퍼와 미세충전니들 및/또는 진공펌프를 사용하여 히알루론산 용액과 같은 생체적합성 고분자 용액을 충진할 경우, 기존의 솔리드 마이크로니들 제조방법의 복잡하고 오랜 제조시간에 따른 약물의 변성, 불충분한 경도, 약물의 손실이 발생하는 문제점을 해결하면서, 피부 관통시 무통증을 실현함과 동시에 의약품용일 경우에는 피부 침투가 가능하고, 화장품용일 경우에는 피부 자극이 충분히 가능한 직경, 경도 및 길이를 가지면서 완전한 형상의 생체적합성 고분자 기반 마이크로니들을 간단하게 제조할 수 있다는 것을 확인하고 본 발명을 완성하게 되었다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0018] 본 발명의 목적은 피부에 삽입이 용이하고, 피부 깊숙이 침투가 가능할 뿐만 아니라, 투여 목적 부위에 정확하게 실질적으로 필요한 주성분을 피부 내로 약물의 변성 및 손실 없이 전달이 가능하고, 또한 무균적으로 제작이 가능하고, 모양과 크기가 일정한 마이크로니들의 제조방법을 제공하는데 있다.

[0019] 본 발명의 다른 목적은 때와 장소를 가리지 않고 적시에 자기조치(주사)가 가능하며, 급격한 투입으로 인한 쇼크(shock)를 최소화로 할 수 있는 생체적합성 고분자 기반 마이크로니들의 제조방법을 제공하는데 있다.

[0020] 본 발명의 또 다른 목적은 기존의 마이크로니들 제조방법에 비하여 훨씬 간단하고 제작 시간이 오래 걸리지 않는 생체적합성 고분자 기반 마이크로니들의 제조방법을 제공하는데 있다.

과제의 해결 수단

[0022] 상기 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 (a) 원추 모양의 관통된 복수 개의 홀(200)이 이격되어 형성되어 있는

주형틀(100)의 홀(200) 상부를 스토퍼로 막고 충전니들(350)을 이용하여 적정량의 유효성분을 함유한 생체적합성 고분자 용액을 주입하는 1차 충전단계; (b) 충전니들(350)을 이용하여 부형제를 함유한 생체적합성 고분자 용액을 주입하는 2차 충전단계; (c) 상기 생체적합성 고분자 용액을 고화시키는 단계; 및 (d) 상기 주형틀(100)의 상부에 패드를 부착한 다음, 주형틀(100)에서 탈착시키는 단계를 포함하는 생체적합성 고분자 기반 마이크로니들의 제조방법을 제공한다.

[0023] 본 발명은 또한, (a) 원추 모양의 관통된 복수 개의 홀(200)이 이격되어 형성되어 있는 주형틀(100)의 홀(200) 상부를 스토퍼로 막고 홀(200)의 하부에 진공을 형성한 다음, 충전니들(350)을 이용하여 적정량의 유효성분을 함유한 생체적합성 고분자 용액을 주입하는 1차 충전단계; (b) 충전니들(350)을 이용하여 부형제를 함유한 생체적합성 고분자 용액을 주입하는 2차 충전단계; (c) 상기 생체적합성 고분자 용액을 고화시키는 단계; 및 (d) 상기 주형틀(100)의 상부에 패드를 부착한 다음, 주형틀(100)에서 탈착시키는 단계를 포함하는 생체적합성 고분자 기반 마이크로니들의 제조방법을 제공한다.

[0024] 본 발명은 또한, (a) 원추 모양의 관통된 복수 개의 홀(200)이 이격되어 형성되어 있는 주형틀(100)의 바닥 하부에 패드(600)를 위치시켜 밀봉하고, 홀(200)의 상부를 진공 스토퍼로 막고 진공상태에서 적정량의 유효성분을 함유한 생체적합성 고분자 용액을 적하한 다음, 진공을 해제하여 생체적합성 고분자 용액을 충전하는 1차 충전단계; (b) 충전니들(350)을 이용하여 부형제를 함유한 생체적합성 고분자 용액을 주입하는 2차 충전단계; (c) 상기 생체적합성 고분자 용액을 고화시키는 단계; 및 (d) 상기 주형틀(100)의 상부에 패드(600)를 부착한 다음, 주형틀(100)에서 탈착시키는 단계를 포함하는 생체적합성 고분자 기반 마이크로니들의 제조방법을 제공한다.

[0025] 본 발명은 또한, (a) 원추 모양의 관통된 복수 개의 홀(200)이 이격되어 형성되어 있는 주형틀(100) 상부에 적정량의 유효성분을 함유한 생체적합성 고분자 용액을 적하하고 균일하게 도포한 다음, 상기 주형틀(100)의 홀(200)의 하부를 진공펌프와 연결하여 생체적합성 고분자 용액을 주입하는 단계; (b) 상기 (a) 단계를 1~10회 반복하는 단계; (c) 상기 생체적합성 고분자 용액을 고화시키는 단계; 및 (c) 상기 주형틀(100)의 상부에 패드를 부착한 다음, 주형틀(100)에서 탈착시키는 단계를 포함하는 생체적합성 고분자 기반 마이크로니들의 제조방법을 제공한다.

발명의 효과

[0027] 본 발명에 따라 제조한 생체적합성 고분자 기반 마이크로니들은 침의 끝부분이 기존의 니들과 비교하여 25~30% 수준으로 뾰족하여 삽입이 쉽고 피부 깊숙이 침투가 가능하고, 침이 기존의 마이크로니들보다 가늘어 삽입시 느낌이 적고, 투여 목적 부위에 정확하게 약물의 변성 및 손실 없이 투여하는 것이 가능하다. 기존의 것은 무균적으로 제조가 불가능하고 또한 정확하게 필요한 부분에만 주성분이 위치하기 어렵기 때문에 의약품으로 활용하는데 한계가 있다.

[0028] 또한, 주사침 공포, 근육의 경직 및 변형을 초래할 수 있고 병원에 가서 처방 및 조치를 받아야 하는 기존 주사의 불편함을 해결하여 때와 장소를 가리지 않고 적시에 자기조치(주사)가 가능하며, 급격한 투입으로 인한 쇼크(shock)를 최소화로 할 수 있는 효과가 있으며, 기존의 마이크로니들의 제조방법에 비하여 훨씬 간단하고 제작시간이 오래 걸리지 않는 장점이 있다.

도면의 간단한 설명

[0030] 도 1 내지 도 4는 본 발명의 실시예에 따른 생체적합성 고분자 기반 마이크로니들의 제조방법을 개략적으로 도시한 순서도이다.

도 5는 본 발명의 일 실시예에 따른 생체적합성 고분자 기반 마이크로니들의 제조방법에 사용되는 주형틀의 사시도이다.

도 6a는 본 발명의 일 실시예에 따른 화장품용 생체적합성 고분자 기반 마이크로니들의 제조방법에 사용되는 마이크로니들 주형틀의 단면도이다.

도 6b는 본 발명의 일 실시예에 따른 의약품용 생체적합성 고분자 기반 마이크로니들의 제조방법에 사용되는 마이크로니들 주형틀의 단면도이다.

도 7 내지 도 9는 본 발명의 실시예들에 따른 생체적합성 고분자 기반 마이크로니들의 제조공정을 단면적으로 도시한 도면이다.

도 10은 본 발명의 일 실시예에 따라 제조된 생체적합성 고분자 기반 마이크로니들 패치의 단면도이다.

도 11은 본 발명의 일 실시예에 따라 제조된 의약품용 가교된 히알루론산 기반 마이크로니들의 현미경사진(배율 60배)이다.

도 12은 본 발명의 일 실시예에 따라 제조된 저농도의 가교히알루론산 기반 마이크로니들의 입면(a) 및 측면(b)을 촬영한 현미경사진(배율 60배)이고, 고농도의 가교히알루론산 기반 마이크로니들의 입면(c) 및 측면(d)을 촬영한 현미경사진(배율 60배)이다.

도 13은 A사의 시판 마이크로니들의 입면(a) 및 측면(b)을 촬영한 현미경사진(배율 60배)이다.

도 14은 B사의 시판 마이크로니들의 입면(좌) 및 측면(우)을 촬영한 현미경사진(배율 60배)이다.

도 15은 C사의 시판 마이크로니들의 입면(a), 입면 줌인(b), 측면(c), 에지(d, edge) 및 접착부분(e)을 촬영한 현미경사진이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0031] 다른 식으로 정의되지 않는 한, 본 명세서에서 사용된 모든 기술적 및 과학적 용어들은 본 발명이 속하는 기술 분야에서 숙련된 전문가에 의해서 통상적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 일반적으로, 본 명세서에서 사용된 명명법은 본 기술 분야에서 잘 알려져 있고 통상적으로 사용되는 것이다.

[0033] 본 발명에서는 홀(200)이 이격되어 형성되어 있는 주형틀(100)에 스토퍼(300)와 미세충전니들(350) 및/또는 진공펌프(400)를 사용하여 히알루론산 용액과 같은 생체적합성 고분자 용액을 충진 및 고화하여 생체적합성 고분자 기반 마이크로니들을 제조할 경우, 침의 끝부분이 25~30% 수준으로 뾰족하여 피부 관통시 삽입이 용이하여 피부 깊숙이 침투가 가능하고, 또한 주형틀(100)내에서 고화시키는 방법에 따라서 침의 크기를 충전했을 때보다 약 20% 이상 가늘게 수축(shrinking)하기 때문에 침이 기존의 마이크로니들보다 가늘어 삽입시 느낌이 적어 무통증을 실현할 수 있으며, 투여 목적 부위에 정확하게 약물의 변성 및 손실 없이 투여가능한 생체적합성 고분자 기반 마이크로니들을 간단하고 단시간에 제조할 수 있는 것을 확인하고 본 발명을 완성하게 되었다.

[0035] 본 명세서에서 용어 "마이크로니들(micro-needle)"은 침(needle) 부분과 기저층을 포함한 것을 의미하고, "침(needle)"은 침의 끝 부분에 충전된 유효성분과 부형제까지 충전된 부분을 의미한다.

[0037] 본 발명에 의한 히알루론산과 같은 생체적합성 용액을 충전하는 방법은 다음과 같다.

[0038] (1) 본 발명에 의한 주형틀(100)에 각종 재질로 되어 있는 스토퍼(300)로 홀(200)의 상부를 막고 압을 가해 정해진 양을 주입하고 주입한 양이 모든 홀(200)에 있는지 비젼 시스템(vision system)을 사용해서 확인한다.

[0039] (2) 본 발명에 의한 주형틀(100) 홀(200)의 상부를 스토퍼(300)로 막고 압을 가하면서 홀(200)의 하부에서는 진공을 동시에 형성한 다음 정해진 양을 주입하고 주입한 양이 모든 홀(200)에 있는지 비젼 시스템(vision system)을 사용해서 확인한다.

[0040] (3) 본 발명에 의한 주형틀(100)의 바닥 하부에 실리콘패드 또는 고무패드와 같은 패드(600)를 위치시켜 밀봉하고, 홀(200)의 상부에 진공 스토퍼(310)를 사용하여 진공을 걸고 진공상태에서 정해진 양의 충전을 실시하고 충전이 완료된 다음 진공을 해지하게 되면 홀 내부에 있는 에어가 제거되면서 홀(200)이 채워지게 된다. 이 때 하부에 있는 패드(600)를 제거하고 주입한 양이 모든 홀(200)에 충전되었는지 비젼 시스템(vision system)을 사용해서 확인한다.

[0041] 상기와 같이 본 발명의 공정이 가능한 이유는 고분자의 물질들이 갖고 있는 점탄성으로 고분자 용액이 계속적으로 흘러내리지 않고 일단 충전한 위치에서 머물러 있기 때문이다. 상기 고분자로서, 생체적합성 고분자 또는 가교도가 낮은 생체적합성 고분자를 사용할 수 있으며, 바람직하게는 히알루론산 또는 가교도가 낮은(3~5%) 가교된 히알루론산을 사용할 수 있다.

[0042] 따라서, 본 발명의 일 관점은 (a) 원추 모양의 관통된 복수 개의 홀(200)이 이격되어 형성되어 있는 주형틀(100)의 홀(200) 상부를 스토퍼로 막고 충전니들(350)을 이용하여 적정량의 유효성분을 함유한 생체적합성 고분자 용액을 주입하는 1차 충전단계; (b) 충전니들(350)을 이용하여 부형제를 함유한 생체적합성 고분자 용액을 주입하는 2차 충전단계; (c) 상기 생체적합성 고분자 용액을 고화시키는 단계; 및 (d) 상기 주형틀(100)의 상부에 패드를 부착한 다음, 주형틀(100)에서 탈착시키는 단계를 포함하는 생체적합성 고분자 기반 마이크로니들의 제조방법에 관한 것이다.

[0043] 본 발명에 의한 첫 번째 방법은 도 1에 도시된 바와 같이, 조제가 완료된 생체적합성 고분자와 주성분 용액을 스토퍼(300)와 미세충전니들(350)을 사용하여 정확한 양을 복수의 홀(200)에 순차적으로 충전한다(S111, S112), 충전이 완료된 후에 생체적합성 고분자가 들어가 있는 용액을 2차 또는 3차 충전(S113)하는데, 그 이유는 원액 주성분이 들어가 있는 성분이 침 끝에 위치하도록 밀어 넣는 역할을 하고 또한 상부의 튀어나온 부분은 패드(테이프)에 부착하는 부분이 된다(S114). 경우에 따라서는 3차 충전은 화장품과 같이 주형틀(100) 위에 충전하여 다시 한번 두께를 일정하게 한 후에 고화를 위해 챔버로 이동시킨다. 고화가 완료되면 주형틀(100)에서 빼내어 패드(테이프) 위에 부착한다.

[0044] 도 7에 보다 상세하게 도시된 바와 같이, 본 발명에 의한 주형틀(100)에 실리콘 또는 고무 재질로 구성되어 있는 스토퍼(300)로 홀(200)을 막고 압을 가해 정해진 양을 주입하고 주입한 양이 모든 홀(200)에 있는지 그리고 고화한 후에 적당하게 고화되었는지 비젼 시스템(vision system)을 사용해서 확인한다. 이 때, 주입하는 용액의 온도는 10~65℃일 수 있다. 제품의 성질, 점도 및 탄성에 따라서 온도를 달리할 수 있다. 단 바이오 제품의 경우 열민감성이 충분히 고려된 적정 온도를 적용할 수 있다.

[0046] 상기 제조방법에서 (a) 단계를 수행할 때, 홀(200)의 하부를 진공펌프(400)와 연결하여 진공을 걸어줄 수 있다.

[0047] 따라서, 본 발명의 다른 측면에서 (a) 원추 모양의 관통된 복수 개의 홀(200)이 이격되어 형성되어 있는 주형틀(100)의 홀(200) 상부를 스토퍼로 막고 홀(200)의 하부에 진공을 형성한 다음, 충전니들(350)을 이용하여 적정량의 유효성분을 함유한 생체적합성 고분자 용액을 주입하는 1차 충전단계; (b) 충전니들(350)을 이용하여 부형제를 함유한 생체적합성 고분자 용액을 주입하는 2차 충전단계; (c) 상기 생체적합성 고분자 용액을 고화시키는 단계; 및 (d) 상기 주형틀(100)의 상부에 패드를 부착한 다음, 주형틀(100)에서 탈착시키는 단계를 포함하는 생체적합성 고분자 기반 마이크로니들의 제조방법에 관한 것이다.

[0048] 본 발명에 의한 두 번째 방법은 도 2에 도시된 바와 같이, 조제가 완료된 생체적합성 고분자와 주성분 용액을 스토퍼와 미세충전니들(350)을 사용하여 적정량을 복수의 홀(200)에 순차적으로 충전한다(S211, S212). 고점도의 물질인 경우 동시에 진공으로 흡입한다. 충전이 완료된 후에 생체적합성 고분자가 들어가 있는 용액을 2차 또는 3차 충전하는데(S213), 그 이유는 원액 주성분이 들어가 있는 성분이 침 끝에 위치하도록 밀어 넣는 역할을 하고 또한 상부의 튀어나온 부분은 패드(테이프)에 부착하는 부분이 된다(S214). 경우에 따라서는 3차 충전은 화장품과 같이 주형틀(100) 위에 충전하여 롤러(700)로 밀어 한번에 침을 뽑을 수도 있다. 3차 충전이 완료된 것은 다시 한번 두께를 일정하게 만든 후에 고화를 위해 챔버로 이동시킨다. 고화가 완료되면 주형틀(100)에서 빼내어 패드(테이프)에 부착한다. 상기 생체적합성 고분자 용액을 고화시키고 상부의 부분은 패드에 부착하는 부분이며 고화정도에 따라서 패드를 부착한다. 이 방법은 의약품에도 적용이 가능하며 적용시 주성분이 인체에 주는 영향이 적다는 효과가 있다.

[0049] 도 8에 상세하게 도시된 바와 같이, 본 발명에 의한 주형틀(100) 상부에 스토퍼(300)로 압을 가하면서 하부에서는 진공 펌프(400)를 이용하여 진공을 걸면서 정해진 양을 주입하고 주입한 양이 모든 홀(200)에 있는지 그리고 고화한 후에 적당하게 고화되었는지 비젼 시스템(vision system)을 사용해서 확인할 수 있다. 이 때 주입하는 용액의 온도는 10~65℃일 수 있으며, 제품의 성질, 점도 및 탄성에 따라서 온도를 달리할 수 있다. 상기 두 번째 방법은 분자량이 크거나 점탄성이 상대적으로 높은 용액과 엉키는 물질에 주로 사용할 수 있다. 점도가 높은 고분자로서, 가교된 생체적합성 고분자, 특히 가교도가 높은 생체적합성 고분자를 사용할 수 있으며, 바람직하게는 가교된 히알루론산, 가교도 3~10%의 가교된 히알루론산을 사용할 수 있다. 본 발명을 적용하는 용액의 점도는 50,000CPs~1,000,000CPs의 범위이며, 이 때 적용되는 진공의 범위는 100~450torr, 바람직하게는 106~402torr, 더욱 바람직하게는 250~350torr일 수 있다. 압력이 100torr 미만일 경우에는 고진공에 따른 공정 운전비가 크게 증가하는 문제점이 있으며, 450torr를 초과할 경우 진공에 따른 용액의 충전 효과가 나타나지 않는 문제점이 있다. 즉, 상기 범위의 점도를 가진 용액을 상기 압력 하에서 상기 방법을 이용하여 마이크로니들을 제조할 경우 모양과 형상이 일정한 마이크로니들을 제조할 수 있는 효과가 있다. 이 때 760torr가 대기압을 나타내며 otorr가 절대 진공을 말한다.

[0050] 또한, 길이가 작은 침일 경우에도 원추 모양의 관통된 복수 개(수백 개)의 홀(200)이 있는 주형틀(100)에 적정량을 도포한 다음 주형틀(100)의 아래쪽에서 진공으로 흡입한다. 이 때 진공흡입시간과 흡입량은 검증된 방법을 적용하여 침 끝에서 맺히는 순간에 완료될 수 있도록 시간 및 진공도 조절장치를 사용할 수 있다.

[0052] 또한, 본 발명의 다른 관점은 (a) 원추 모양의 관통된 복수 개의 홀(200)이 이격되어 형성되어 있는 주형틀(100)의 바닥 하부에 패드를 위치시켜 밀봉하고, 홀(200)의 상부를 진공 스토퍼로 막고 진공상태에서 적정량의 유효성분을 함유한 생체적합성 고분자 용액을 적하한 다음, 진공을 해제하여 생체적합성 고분자 용액을 충전하

는 1차 충전단계; (b) 충전니들(350)을 이용하여 부형제를 함유한 생체적합성 고분자 용액을 주입하는 2차 충전단계; (c) 상기 생체적합성 고분자 용액을 고화시키는 단계; 및 (d) 상기 주형틀(100)의 상부에 패드를 부착한 다음, 주형틀(100)에서 탈착시키는 단계를 포함하는 생체적합성 고분자 기반 마이크로니들의 제조방법에 관한 것이다.

[0053] 이 경우는 주형틀(100)이 미세하여 아주 미세한 침을 만들 경우 팁(tip)에 있는 공기(air)를 제거하고 약액으로 위치를 바꾸는 방법이다.

[0054] 본 발명에 의한 세 번째 방법은 도 3에 도시된 바와 같이, 조제가 완료된 생체적합성 고분자와 주성분 용액을 진공스토퍼(310)와 미세충전니들(350)을 사용하여 진공펌프밸브(450)로 진공상태에서 정확한 양을 복수의 홀(200)에 순차적으로 충전한다(S311, S312). 이 때 동시에 주형틀(100) 바닥을 실리콘 또는 고무류 패드를 이용하여 밀봉한다. 주성분 용액을 홀(200)에 떨어뜨린 다음 진공해지밸브(500)에 의해 진공을 해제하면 홀(200)에 있는 에어가 제거되면서 주성분이 들어가 있는 용액으로 꽉 차게 된다. 충전이 완료된 후에 생체적합성 고분자가 들어가 있는 용액을 2차 또는 3차 충전하는데(S313), 그 이유는 원액 주성분이 들어가 있는 성분이 침 끝에 위치하도록 밀어 넣는 역할을 하고, 또한 상부의 튀어나온 부분은 패드(테이프)에 부착하는 부분이 된다(S314). 경우에 따라서는 3차 충전은 화장품과 같이 주형틀(100) 위에 롤러(700)로 밀어 한번에 침을 뽑을 수도 있다. 3차 충전이 완료된 후에 다시 한번 두께를 일정하게 만든 후 고화를 위해 챔버로 이동시킨다. 고화가 완료되면 주형틀(100)에서 빼내어 패드(테이프) 위에 부착한다.

[0055] 도 9에 도시된 바와 같이, 본 발명에 의한 주형틀(100)의 하부를 실리콘패드 또는 고무패드와 같은 패드로 막고 상부에는 진공스토퍼(310)를 사용하여 진공을 걸고 진공상태에서 정해진 양의 충전을 실시하고 충전이 완료된 다음 진공해지밸브(500)로 진공을 해지하게 되면 홀(200)이 채워지게 된다. 이 때 하부에 있는 패드를 제거하고 주입한 양이 모든 홀(200)에 있는지 비젼 시스템(vision system)을 사용해서 확인한다. 하부에 다른 밀폐 플레이트를 사용할 수도 있다. 여기서 주입하는 용액의 온도는 10~65℃일 수 있다. 제품의 성질, 점도 및 탄성에 따라서 온도를 달리할 수 있다.

[0057] 본 발명에 의한 생체적합성 고분자 기반 마이크로니들의 제조방법의 공정은 다음과 같이 실시할 수 있다.

[0058] 도 4에 도시된 바와 같이, 조제가 완료된 생체적합성 고분자 용액을 주형틀(100) 위에 정해진 양을 충전한다(S411). 롤러(700)를 이용하여 일정한 두께로 주형틀(100) 위를 도포한다(S412, 1차 주입한 상태). 주형틀(100) 바닥에서 진공펌프와 진공틀을 이용하여 흡입한다. 이 때 흡입시간과 흡입량은 용액에 따라 결정하여 실시한다. 한번 더 일정한 양의 생체적합성 고분자 용액을 충전한다(S413). 롤러(700)로 다시 한번 두께를 일정하게 만든 후에(S414, 2차 주입한 상태) 고화를 위해 챔버로 이동시킨다. 고화가 완료되면, 주형틀(100)에서 빼내어 패드(테이프) 위에 부착한다.

[0059] 따라서, 본 발명의 또 다른 측면은 (a) 원추 모양의 관통된 복수 개의 홀(200)이 이격되어 형성되어 있는 주형틀(100) 상부에 적정량의 생체적합성 고분자 용액을 롤러(700)로 도포하고 상기 주형틀(100)의 홀(200)의 하부를 진공펌프와 연결하여 생체적합성 고분자 용액을 주입하는 단계; (b) 상기 (a) 단계를 1~10회 반복하는 단계; (c) 상기 생체적합성 고분자 용액을 고화시키는 단계; 및 (c) 상기 주형틀(100)의 상부에 패드를 부착한 다음, 주형틀(100)에서 탈착시키는 단계를 포함하는 생체적합성 고분자 기반 마이크로니들의 제조방법에 관한 것이다.

[0061] 본 발명에 의한 방법은 원추 모양의 복수 개의 홀(200)이 이격되어 형성되어 있는 주형틀(100)의 홀(200)의 상부를 스토퍼(300)로 막고 압을 가하거나 주형틀(100)의 홀(200)의 상부를 스토퍼로 막고 홀(200)의 하부를 진공펌프와 연결하거나, 주형틀(100)의 바닥 하부에 패드를 위치시켜 밀봉하고, 홀(200)의 상부를 진공 스토퍼로 막고 진공펌프를 연결하여 진공상태에서 적정량의 유효성분을 함유한 생체적합성 고분자 용액을 적하한 다음, 진공을 해제하여 소정의 양을 주입하는데 1차 충전은 주성분이 들어가 있는 것을 먼저 주입한 다음 2차는 부형제로 채워서 정확하게 주성분이 침의 끝부분으로 가게 하고 마지막으로 분자량이 높은 생체적합성 고분자용액을 상부에 충분히 도포하거나 패드에 부착할 수 있는 기저를 만드는 방법이다.

[0062] 생체적합성 고분자용액 중 주성분이 정확하게 침의 끝부분에 위치하도록 정확한 양이 투여될 수 있도록 설계하기 위한 것이다. 상기 본 발명의 방법은 의약품에 적용 가능하며, 특히 바이오 의약품에 적용할 수 있다.

[0063] 고분자 용액의 1회의 도포량에 따라서 도포 횟수가 결정되며, 용액의 점성에 따라서도 달라질 수 있다. 점도가 높을수록 그 횟수가 증가할 수 있으며, 횟수는 1~10회일 수 있다.

[0065] 생체적합성 고분자 기반 마이크로니들을 위한 용액을 주입하고 고화시킨 후에 채워진 주형틀(100)은 비젼 시스템(vision system, 의약품) 또는 육안으로 검사하여 적절한 지를 확인한 다음 고화를 위한 챔버(chamber)로 이

동시킨다. 적절하게 고화되면 패드를 부착하는 것과 동시에 주형틀(100)에서 빼어낸다. 이 경우 제품마다 다른 방법을 사용할 수 있다. 패드에 완전하게 부착되었는지 확인한다. 추가 고화 또는 건조를 실시하여 유효기간 동안 오염이 되거나 침의 강도와 경도가 저하되지 않도록 한다. 아주 민감한 제품의 경우에는 동결건조를 실시하여 수분량을 3% 이하로 조절한다. 블리스터(Blister) 또는 열적 포밍(thermal forming)을 이용하여 침이 망실되지 않도록 1차 포장하고 알루미늄 파우치와 제습제를 이용하여 2차 포장한다. 그 위에 카톤박스로 최종 포장하고 제조번호와 제조일자 등을 부여하여 완성한다.

[0067] 본 발명은 생체적합성 고분자, 특히 소듐히알루론산(sodium hyaluronic acid)을 사용하여 상기와 같은 제조방법에 의하여 마이크로니들을 제조하여 화장품 및 의약품에 필요한 주요물질을 적정한 위치에 전달한다.

[0068] 화장품에 적용하는 본 발명의 마이크로니들은 피부에 자극을 줄 정도로 도포하기에 적합한 크기의 단침으로서, 주름살개선, 미백, 피부활성화 및 기타 기능성을 발휘할 수 있다. 특히 가교결합 히알루론산(cross-linked hyaluronic acid)을 사용할 경우 상당 기간 효과가 지속적이고 서방형으로 기타 기능성 물질이 서서히 방출되어 장시간 머물러 작용할 수 있다는 장점이 있다.

[0069] 또한 의약품의 경우 주사침의 공포(needle phobia)를 피할 수 있고 휴대가 간편하고 누구나 쉽게 주사를 할 수 있다. 특히 매일 주사하는 경우 주사침의 공포와 더불어 근육의 경직 및 변형을 초래할 수 있고 병원에 가서 처방 및 조치를 받아야 하는 불편함을 해결할 수 있다. 그러므로 때와 장소를 가리지 않고 적시에 자기조치(주사)가 가능하다. 또한 급격한 투입으로 인한 쇼크(shock)를 최소로 할 수 있다는데 그 효과가 있다고 할 수 있다. 기존 마이크로니들 제품과의 차이점은 일단 침의 끝부분이 25~30% 수준으로 뾰쪽하여 삽입이 쉽고 깊이 들어가므로 본래의 효과를 충분히 발휘할 뿐만 아니라 침이 상대적으로 가늘어 삽입시 느낌이 적다. 또한 기존 제품은 의약품의 경우 주성분의 정량을 원하는 부위에 투여할 수 없지만 본 발명은 상당히 정확하게 필요한 부분에 투여할 수 있다.

[0071] 본 발명에 있어서, 생체적합성 고분자는 히알루론산(hyaluronic acid; HA), 젤라틴(gelatin), 키토산(chitosan), 콜라겐(collagen), 알긴산, 펙틴, 카라기난, 콘드로이틴(설페이트), 덱스트란(설페이트), 폴리라이신(polylysine), 카르복시메틸티틴, 피브린, 아가로스, 풀루란 및 셀룰로오스 중 적어도 어느 하나인 생체유래 가용성물질; 폴리비닐피롤리돈(PVP), 폴리에틸렌글리콜(PEG), 폴리비닐알콜(PVA), 히드록시프로필셀룰로스(HPC), 히드록시에틸셀룰로스(HEC), 히드록시프로필메틸셀룰로스(HPMC), 나트륨카르복시메틸셀룰로스, 폴리알콜, 아라비아검, 알기네이트, 시클로덱스트린, 덱스트린, 포도당, 과당, 녹말, 트레할로스, 글루코스, 말토스, 락토스, 락툴로스, 프럭토스, 투라노스, 멜리토스, 멜레지토스, 덱스트란, 소르비톨, 크실리톨, 팔라티니트, 폴리락트산(polylactic acid), 폴리글리콜산(polyglycolic acid), 폴리에틸렌옥사이드, 폴리아크릴산, 폴리아크릴아마이드, 폴리메타아크릴산 및 폴리말레인산 중 적어도 어느 하나인 생체적합성 고분자 또는 가교결합된 생체적합성 고분자일 수 있으며, 바람직하게는 히알루론산 또는 가교된 히알루론산, 젤라틴 또는 가교된 젤라틴을 사용하나, 이에 한정되는 것은 아니다. 그 분자량은 10,000~4,000,000Da의 범위 내에 있다.

[0072] 가교된 생체적합성 고분자의 가교에 사용되는 가교제는 1,2,7,8-디에폭시옥탄(1,2,7,8-diepoxyoctane), 디비닐설폰(divinyl sulfone, DVS), 글루타르알데히드(glutaraldehyde), 1,4-부탄디올 디글리시딜 에테르(1,4-butanediol diglycidyl ether, BDDE), 비닐설파이드(vinyl sulfide) 또는 폴리에틸렌 옥사이드(polyethylene oxide)일 수 있다. 바람직하게는 BDDE를 사용하나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0074] 도 5에 도시된 바와 같은 본 발명에 의한 주형틀(100)은 그 제조공정을 특별하게 한정하지 않으며, 기존의 방법에 의하여 제조할 수 있다.

[0075] 스테인레스를 비롯한 모든 철판 또는 폴리카보네이트, 폴리프로필렌 등 가용한 모든 플라스틱 재질을 이용하여 드릴 또는 레이저를 사용하여 원추 모양의 관통된 구멍(hole, 200)을 만든다.

[0076] 화장품용 주형틀(110)의 단면은 도 6a에 나타내었으며, 의약품용 주형틀(120)의 단면은 도 6b에 도시되어 있다.

[0077] 화장품의 담지를 위해서, 플레이트 또는 다이-캐스팅(die-casting) 구멍의 길이(깊이)는 50~270㎛, 큰 구멍의 직경은 30~80㎛이고 작은 구멍의 직경은 10~50㎛이고 작은 구멍은 큰 구멍에 따라서 조절된다. 각질층, 투명층, 고립층, 유극층과 기저층 직전까지 영양분과 유효성분 공급해야 하므로, 주로 표피조직까지 적용될 수 있도록 설계되어야 한다.

[0078] 의약품을 담지하기 위한 마이크로니들의 길이는 600㎛ 이하이며 각질층, 투명층, 고립층 유극층을 제외하고 기저층 하단부부터 유효성분이 공급되도록 설계되어야 하므로 약 마이크로니들의 기저에서 50㎛(0.1㎜)되는 지점부터 침의 끝부분까지 유효성분이 정확하게 존재하도록 설계되어야 하고 측정될 수 있도록 되어 있어야 한다.

이것은 약의 성분과 환자의 비만 정도에 따라서 다르게 할 수 있다. 원추형의 구멍의 모양은 유효성분이 있는 곳은 큰 구멍은 화장품과 마찬가지로 30~80㎛이며 피부에 닿는 마이크로니들의 끝부분의 직경은 10~70㎛ 내에서 조정할 수 있다. 주형틀(100)의 모양은 필요에 따라서 변형된 여러 가지 형태를 갖는다.

[0079] 본 발명의 주된 특징은 의약품의 경우 유효성분이 모두 투여될 수 있도록 설계될 수 있도록 되어 있다는 점이다. 총 홀(200)은 유효성분의 투여량과 직접적인 관계가 있어 주성분과 부성분 및 용매의 총량을 포함할 수 있는 충분한 수량을 제작하여 필요량 큼 충전 및 고화하여 생산하는 시스템이다. 화장품의 경우 침 길이 전체가 유효성분이고 피부의 미용을 중시 여기기 때문에 상기 침의 두께 이하로 만들어야 하며 전체 녹는 것도 생활권하에 불편함이 없도록 최대 30분 이내로 제한하기 위해서 상기의 두께와 길이를 유지해야 한다.

[0080] 의약품의 경우에도 이 마이크로니들의 최대 장점인 주사침 공포로부터 자유롭기 위해서 상기의 규격을 넘어서는 안되며, 총 용해되는 시간은 최대 30분에서 수시간으로 조절할 수 있도록 되어 있어야 하고 유극층(stratum spinosum) 진피(conium), 피하조직(subcutaneous tissue)에 피하주사효과 (hypodermic injection effect)가 발생되도록 설계되어야 한다.

[0081] 용해 속도는 히알루론산의 저분자와 고분자 성분과 배합 또는 비율, 가교결합(cross linking) 방법에 의해서 달라질 수 있다.

[0082] 마이크로니들의 길이와 두께는 고화중 발생하는 수축(shrinking) 현상을 충분히 고려하여 제작되어야 한다.

[0084] 본 발명에 의한 바이오 또는 의약품 제품용 마이크로니들의 경우 스토퍼(300)를 사용하여 필요량을 먼저 주입한다. 그 다음 패치에 붙일 양을 추가 주입한다. 본 발명에 의한 방법은 하기와 같다.

[0085] (1) 2중 충전하는 방법으로, 먼저 유효성분이 들어 있는 용액을 충전하고 2차 또는 다차에 걸쳐 패치에 부착하는 부분을 충전하는 방법이다.이방법은 유효성분이 침 끝에 오도록 하여 정확한 량이 투여되도록 하고 나머진 부형성을 유지하거나 아니면 패드에 부착하기 위해서 shrinking되는 량을 고려하여 초과 충전을 실시한다.

[0086] (2) 튜브인튜브(tube in tube) 충전하는 방법으로 유효성분은 가운데로 들어가게 한다.

[0087] 이때 사용하는 주형판은 홀(200)이 관통이 되거나 되지 않거나 관계없이 사용할 수 있다. 제조된 생체적합성 고분자 기반 마이크로니들을 도 10에 나타내었다.

[0088] 유효성분이 화장품일 경우, 상기 마이크로니들은 기저층 하단부부터 침의 끝부분까지의 길이는 50~270㎛이며, 기저층 하단부의 직경은 30~80㎛이고, 침의 끝부분의 직경은 10~50㎛이며, 침의 끝부분부터 화장 유효성분, 부형제 및 생체적합성 고분자 매트릭스로 구성된 패치 부착부가 순차적으로 충전된 것일 수 있다.

[0089] 또한, 유효성분이 의약품일 경우, 기저층 하단부부터 침의 끝부분까지의 길이는 600㎛ 이하이며, 기저층 하단부의 직경은 100~400㎛이고, 침의 끝부분의 직경은 10~70㎛이며, 침의 끝부분부터 약학 유효성분, 부형제 및 생체적합성 고분자 매트릭스로 구성된 패치 부착부가 순차적으로 충전된 것일 수 있다.

[0090] 상기와 같은 구조일 때, 유효성분을 최대한 완벽하게 정확한 위치에 통증 없이 주입할 수 있다.

[0092] 본 발명에 의한 마이크로니들은 충전한 후에 5~30℃의 온도에서 송풍하거나 80℃ 이상의 온도에서 송풍하거나 급속 동결건조하여 고화시킬 수 있다.

[0093] 패치 또는 패드의 중 마이크로니들이 올라가는 부분(부착 부분)은 구멍을 뚫어 고화를 촉진하고 마이크로니들의 변형을 방지하도록 사용자로 하여금 통풍 효과를 가지도록 한다.

[0094] 고화시키는 방법은 바이오 제품을 위해서 5~30℃까지 온도를 조절하여 송풍하는 방법; 일반화학 제품, 특히 열민감성이 없는 제품은 80℃ 이상에서 송풍하는 방법; 온도 65~90℃까지 사용하여 고화하는 방법과 동시에 송풍을 이용하는 방법 또는 혼용하는 방법; 급속 동결건조하여 상당히 낮은 함습도를 유지하는 방법 등이 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0096] 본 발명에 의한 마이크로니들의 적용범위를 살펴보면 패치형 필러, 패치형 보톡스를 비롯하여, 레미케이드(Remicade)와 그의 바이오시밀러(biosimilar), 엔브렐(Enbrel)과 그의 바이오시밀러, 휴미라(Humira)와 그의 바이오시밀러, 또한 소분자 단백질(small molecule protein), 예를 들면 인슐린(insulin), 인성장 호르몬, 부갑상선 호르몬(parathyroid hormone, PTH), 과립구 집락 자극인자(Granulocyte Colony-Stimulating Factor, GCSF), interferon A`R, 난포자극호르몬(follicle-stimulating hormone, FSH) 등의 저 용량의 바이오 단백질 제품은 모두 해당한다. 또한 백신과 저 용량의 항생제, 항암제, 화학제품도 이에 해당된다.

[0097] 따라서, 본 발명의 다른 관점에서 기저층 하단부부터 침의 끝부분까지의 길이는 600㎛ 이하이며, 기저층 하단부의 직경은 100~400㎛이고, 침의 끝부분의 직경은 10~70㎛이며, 침의 끝부분부터 약학 유효성분과 부형제 함유 가교도 1~10%의 가교된 히알루론산 매트릭스가 순차적으로 충전된 것을 특징으로 하는 가교-히알루론산 기반 마이크로니들에 관한 것이다..

[0098] 또한 본 발명의 또 다른 관점에서 기저층 하단부부터 침의 끝부분까지의 길이는 50~270㎛이며, 기저층 하단부의 직경은 30~80㎛이고, 침의 끝부분의 직경은 10~50㎛이며, 침의 끝부분부터 화장 유효성분과 부형제 함유 가교도 1~10%의 가교된 히알루론산 매트릭스가 순차적으로 충전된 것을 특징으로 하는 가교-히알루론산 기반 마이크로니들에 관한 것이다.

[0099] 상기에서 가교-히알루론산 기반 마이크로니들은 가교된 히알루론산을 이용한 마이크로니들을 의미한다. 가교된 히알루론산의 가교도는 1~10%일 수 있으며, 바람직하게는 3~6%일 수 있으며, 이 범위에서 생산성이 우수한 효과가 있다. 가교된 히알루론산의 가교에 사용되는 가교제는 1,2,7,8-디에폭시옥탄(1,2,7,8-diepoxyoctane), 디비닐설폰(divinyl sulfone, DVS), 글루타르알데히드(glutaraldehyde), 1,4-부탄디올 디글리시딜 에테르(1,4-butanediol diglycidyl ether, BDDE), 비닐설파이드(vinyl sulfide) 또는 폴리에틸렌 옥사이드(polyethylene oxide)일 수 있다. 바람직하게는 BDDE를 사용하나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0101] 이하, 실시예를 통하여 본 발명을 더욱 상세히 설명하고자 한다. 이들 실시예는 오로지 본 발명을 예시하기 위한 것으로, 본 발명의 범위가 이들 실시예에 의해 제한되지 않는 것은 당업계에서 통상의 지식을 가진 자에게 있어서 자명할 것이다.

[0103] [실시예]

[0104] 실시예 1: 히알루론산을 이용한 의약품용 마이크로니들의 제조

[0105] 히알루론산과 주성분(인슐린)을 탱크에 측량해서 넣었다. 모든 용액이 균질할 때까지 혼합하여 조제를 완료하고 충전탱크(filling tank)로 이송하였다.

[0106] 도 1 내지 도 3에 도시된 공정에 따라 주형틀 상부에 스토퍼와 미세충전니들을 이용하여 가교된 히알루론산 용액을 복수의 홀에 충전하였다. 충전이 완료된 후에 부형제를 함유하는 가교된 히알루론산 용액 2차 충전하고, 가교된 히알루론산 3차 충전하였다. 채워진 주형틀은 비젼 시스템(vision system, 의약품) 또는 육안으로 검사하여 적절한지 확인한 다음, 고분자 고화를 위한 챔버(chamber)로 이동시켰다. 적절하게 고화되면 패드를 부착하는 것과 동시에 주형틀에서 빼어내고, 패드에 완전하게 부착되었는지 확인하였다. 추가 고화 또는 건조를 실시하였다.

[0107] 블리스터(Blister) 또는 열적 포밍(thermal forming)을 이용하여 침이 망실되지 않도록 1차 포장 하고 알루미늄 파우치와 제습제를 이용하여 2차 포장하였다. 그 위에 카톤박스로 최종 포장하고 제조번호와 제조일자를 부여하여 완성하였다.

[0109] 실시예 2: 가교된 히알루론산을 이용한 의약품용 마이크로니들의 제조

[0110] 히알루론산과 가교제를 혼합하고 인큐베이션하여 히알루론산을 가교시켰다. 이 때, 3~5% 가교된 히알루론산을 사용하였다. 상기 공정은 무균적으로 처리하였다. 패치형 가교된 HA(filler대용) 히알루론산과 주성분을 탱크에 측량해서 넣었다. 모든 용액이 균질할 때까지 혼합하여 조제를 완료하고 충전탱크(filling tank)로 이송하였다.

[0111] 도 1 내지 도 3에 도시된 공정에 따라 주형틀 상부에 스토퍼와 미세충전니들을 이용하여 가교된 히알루론산 용액을 복수의 홀에 충전하였다. 충전이 완료된 후에 부형제를 함유하는 가교된 히알루론산 용액 2차 충전하고, 가교된 히알루론산 3차 충전하였다. 채워진 주형틀은 비젼 시스템(vision system, 의약품) 또는 육안으로 검사하여 적절한지 확인한 다음, 고분자 고화를 위한 챔버(chamber)로 이동시켰다. 적절하게 고화되면 패드를 부착하는 것과 동시에 주형틀에서 빼어내고, 패드에 완전하게 부착되었는지 확인하였다. 추가 고화 또는 건조를 실시하였다.

[0112] 블리스터(Blister) 또는 열적 포밍(thermal forming)을 이용하여 침이 망실되지 않도록 1차 포장 하고 알루미늄 파우치와 제습제를 이용하여 2차 포장하였다. 그 위에 카톤박스로 최종 포장하고 제조번호와 제조일자를 부여하여 완성하였다.

[0113] 본 발명의 일 실시예에 따라 제조된 의약품용 가교된 히알루론산 기반 마이크로니들을 현미경(배율 60배)으로 촬영하여 도 11에 나타내었다.

[0114] 도 11에 나타낸 바와 같이, 실시예 2에 의한 의약품용 가교된 히알루론산 기반 마이크로니들은 기저층 하단부부터 침의 끝부분까지의 길이는 600㎛ 이하이며, 기저층 하단부의 직경은 100~400㎛이고, 침의 끝부분의 직경은 10~70㎛이며, 침의 끝부분부터 약학 유효성분, 부형제 및 가교된 히알루론산 매트릭스로 구성된 패치 부착부가 순차적으로 충전되어 있으며, 피부 침투가 가능한 직경, 경도 및 길이를 가지면서 완전한 형상의 마이크로니들을 간단하게 제조할 수 있다는 것을 확인할 수 있었다.

[0116] 실시예 3: 화장품용 마이크로니들의 제조

[0117] 히알루론산과 가교제를 혼합하고 인큐베이션하여 히알루론산을 가교시켰다. 이 때, 3~5% 가교된 히알루론산을 사용하였다. 상기 공정은 무균적으로 처리하였다. 패치형 가교된 HA(filler대용) 히알루론산과 화장 유효성분(A그룹: 멸균처리한 아데노신, 구리펩타이드, 헥사펩타이드, EGF, GG(Glyceryl Glucoside) 프로폴리스, 디포타슘글리시리제이트(dipotassium glycyrrhizate), 감초추출물, 알란토인(allantoin)과 B그룹: 멸균처리한 아데노신, 나이아시나마이드(niacinamide), 비타민 E 아세테이트, 비타민 C, 프로폴리스, 디포카슘글리시리제이트, 감초추출물, 알란토인, 녹차추출물)을 탱크에 측량해서 넣었다. 모든 용액이 균질할 때까지 혼합하여 조제를 완료하고 충전탱크(filling tank)로 이송하였다.

[0118] 도 4에 도시된 공정에 따라 조제가 완료된 가교결합된 히알루론산 용액을 주형틀 위에 정해진 양을 충전하고, 롤러를 이용하여 일정한 두께로 주형틀 위를 도포하였다. 주형틀 바닥에서 진공펌프와 진공틀을 이용하여 흡입하였다. 한 번 더 일정한 양의 생체적합성 고분자 용액을 충전하고, 롤러로 다시 한번 두께를 일정하게 만든 후에 고화를 위해 챔버로 이동시켰다. 적절하게 고화되면 패드를 부착하는 것과 동시에 주형틀에서 빼어내고, 패드에 완전하게 부착되었는지 확인하였다. 추가 고화 또는 건조를 실시하였다.

[0119] 블리스터(Blister) 또는 열적 포밍(thermal forming)을 이용하여 침이 망실되지 않도록 1차 포장 하고 알루미늄 파우치와 제습제를 이용하여 2차 포장하였다. 그 위에 카톤박스로 최종 포장하고 제조번호와 제조일자를 부여하여 완성하였다.

[0120] 본 발명의 일 실시예에 따라 제조된 화장품용 가교히알루론산 기반 마이크로니들을 현미경(배율 60배)으로 촬영하여 도 12에 나타내었다.

[0121] 도 12는 실시예 2에 따라 제조된 저농도의 가교히알루론산 기반 마이크로니들의 입면(a) 및 측면(b)을 촬영한 현미경사진(배율 60배)이고, 고농도의 가교히알루론산 기반 마이크로니들의 입면(c) 및 측면(d)을 촬영한 현미경사진(배율 60배)이다.

[0123] 비교예 1~3: 종래의 화장품용 마이크로니들

[0124] A, B 및 C사의 시판 화장품용 마이크로니들을 현미경으로 촬영하여 본원발명의 실시예 2와 비교하였다.

[0125] 도 13은 A사의 시판 마이크로니들의 입면(a) 및 측면(b)을 촬영한 현미경사진(배율 60배)이고, 도 14는 B사의 시판 마이크로니들의 입면(좌) 및 측면(우)을 촬영한 현미경사진(배율 60배)이며, 도 15은 C사의 시판 마이크로니들의 입면(a), 입면 줌인(zoom in, b), 측면(c), 에지(edge, d) 및 접착부분(e)을 촬영한 현미경사진이다.

[0126] 본원발명의 실시예 2에 의한 화장품용 마이크로니들은 도 12에 나타낸 바와 같이, 피부 자극이 충분히 가능한 직경, 경도 및 길이를 가지면서 완전한 형상의 마이크로니들을 간단하게 제조할 수 있다는 것을 확인할 수 있었다.

[0127] 이에 반하여, 종래의 마이크로니들은 마이크로니들의 형상을 전혀 갖추지 못하여, 화장품용으로 사용 가능한 직경, 경도 및 길이를 갖지 못하는 것으로 확인되었다.

[0129] 이상으로 본 발명 내용의 특정한 부분을 상세히 기술하였는 바, 당업계의 통상의 지식을 가진 자에게 있어서 이러한 구체적 기술은 단지 바람직한 실시양태일 뿐이며, 이에 의해 본 발명의 범위가 제한되는 것이 아닌 점은 명백할 것이다. 따라서, 본 발명의 실질적인 범위는 청구항들과 그것들의 등가물에 의하여 정의된다고 할 것이다.

부호의 설명

[0131] 100: 주형틀 110: 화장품용 주형틀

120: 의약품용 주형틀 200: 홀(hole)

300: 스토퍼(stopper)　　310: 진공스토퍼

350: 충전니들　　400: 진공펌프

450: 진공펌프밸브　　500: 진공해지밸브

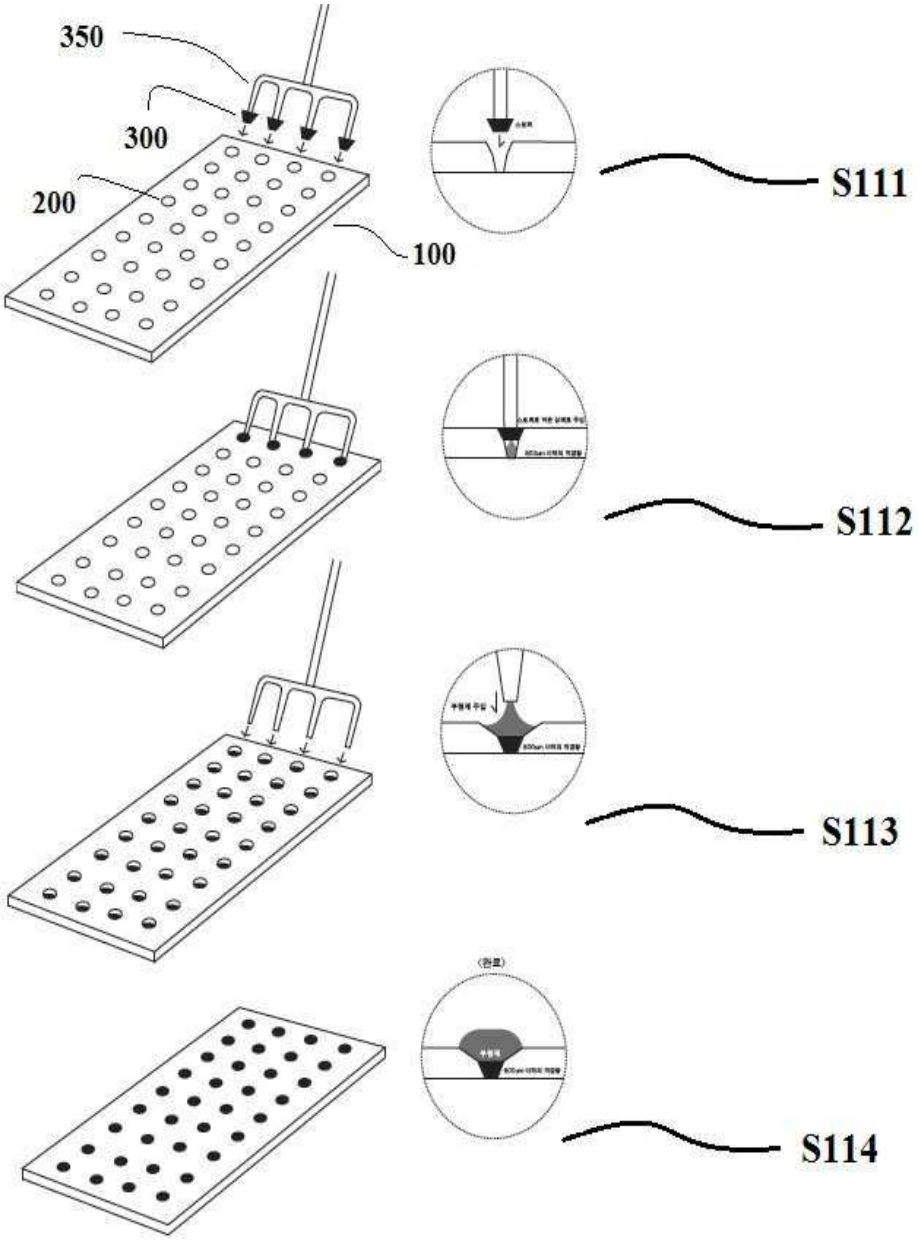
600: 패드　　700: 롤러(roller)

10: 약학 유효성분　　20: 부형제 성분

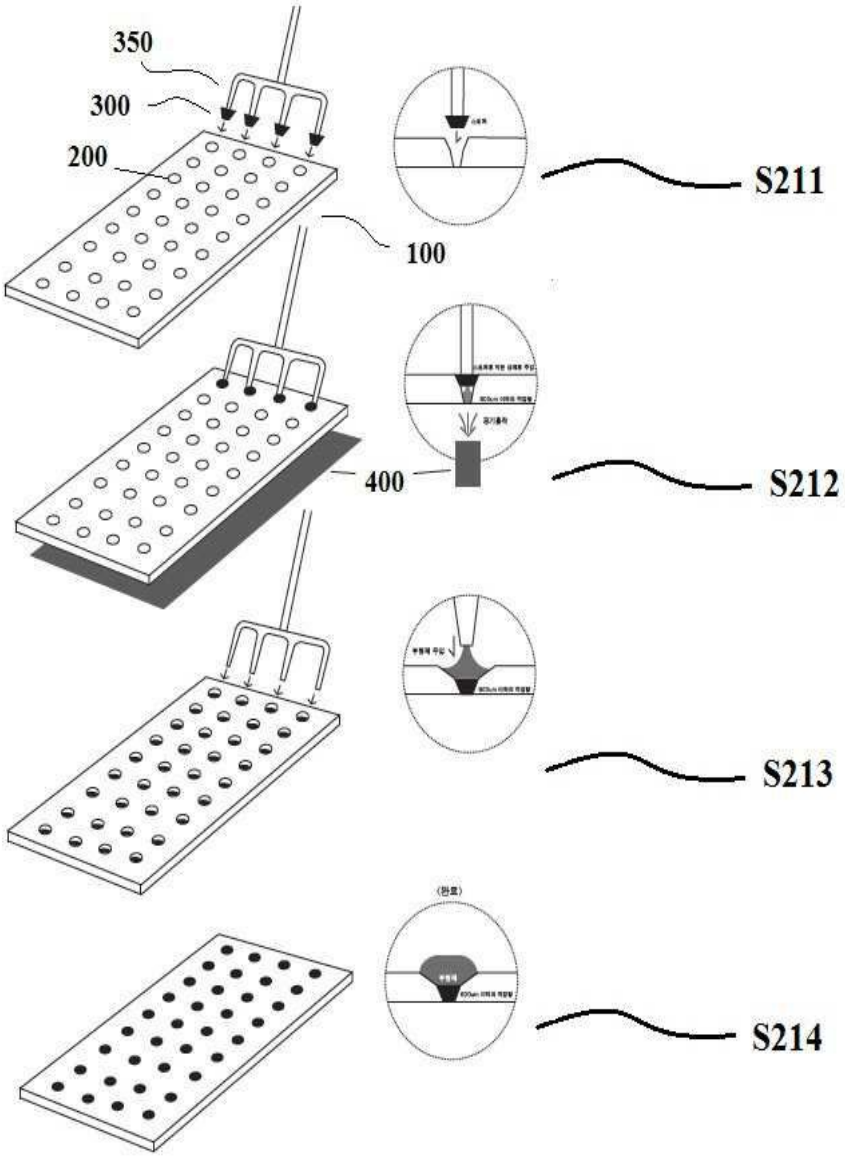
30: 패치 부착부

도면

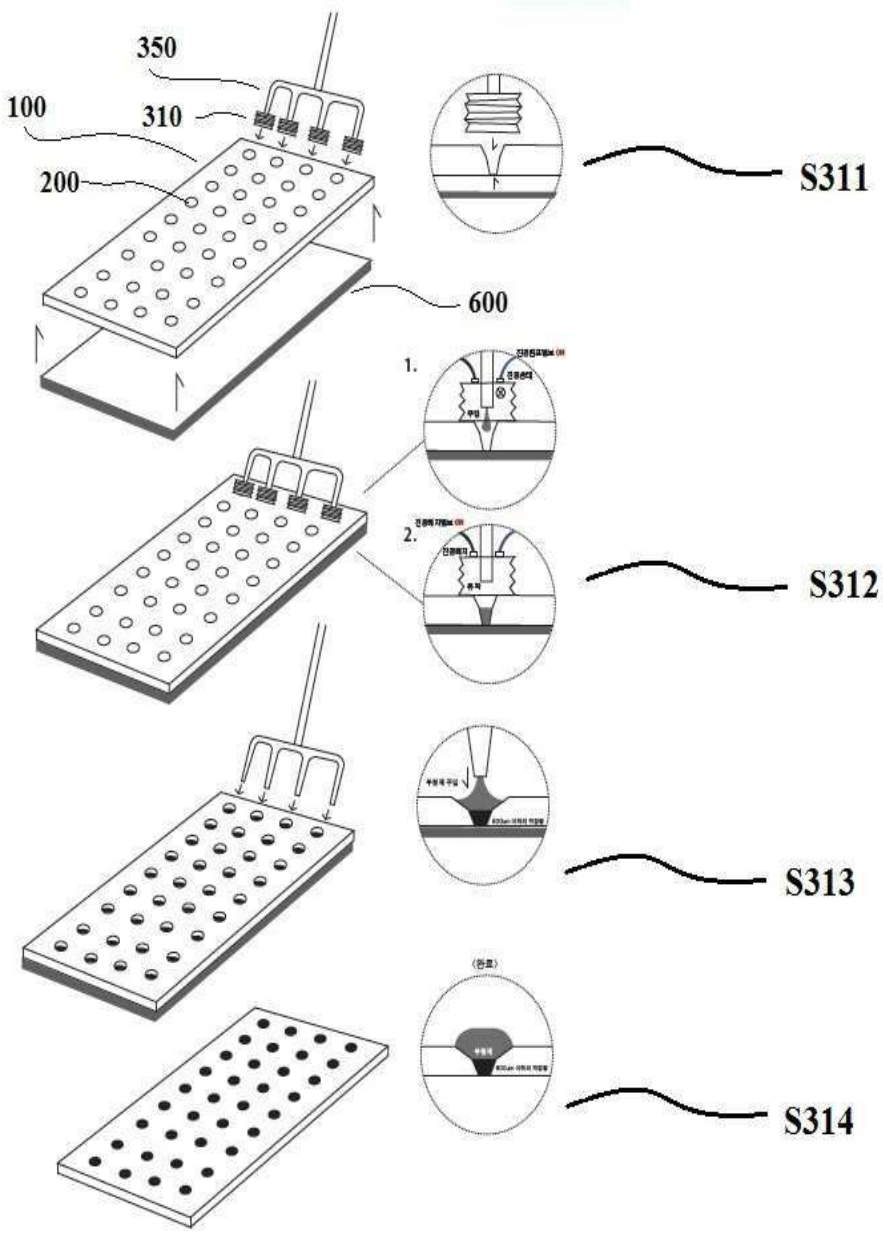
도면1



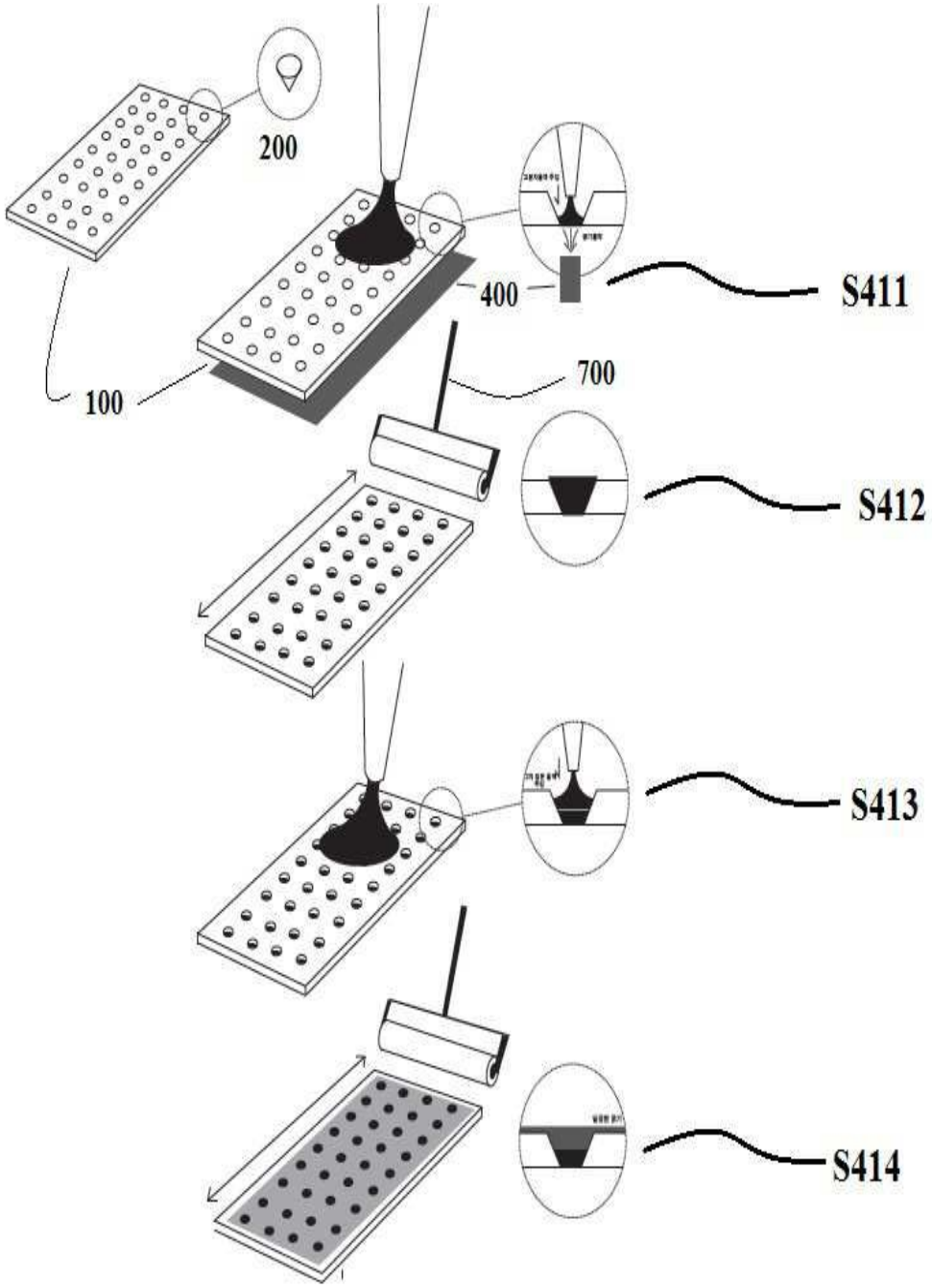
도면2



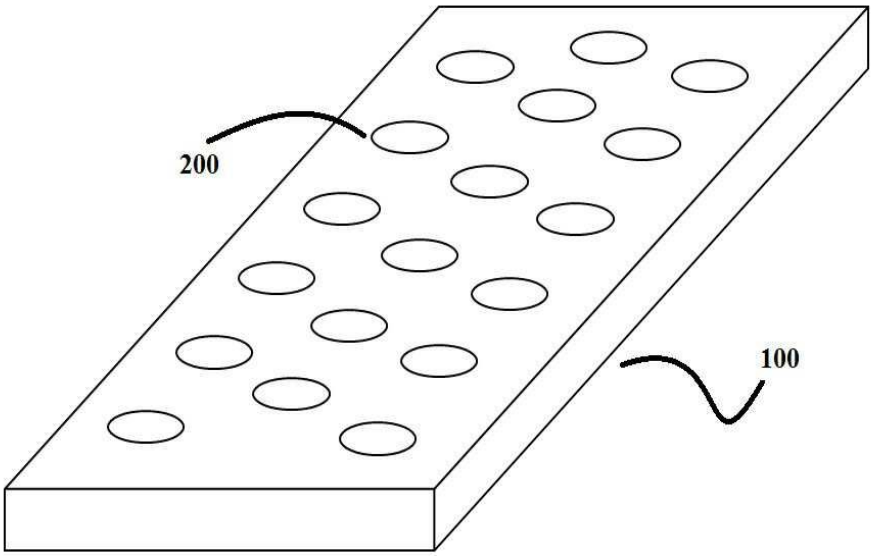
도면3



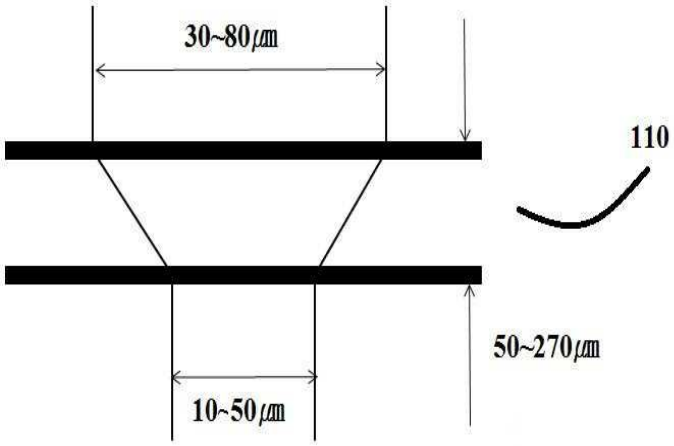
도면4



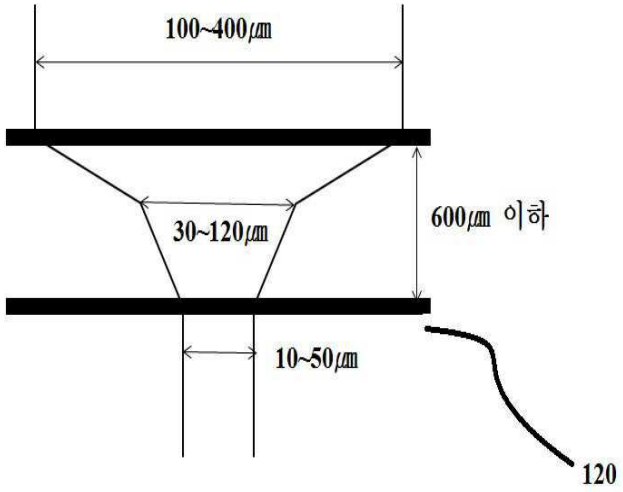
도면5



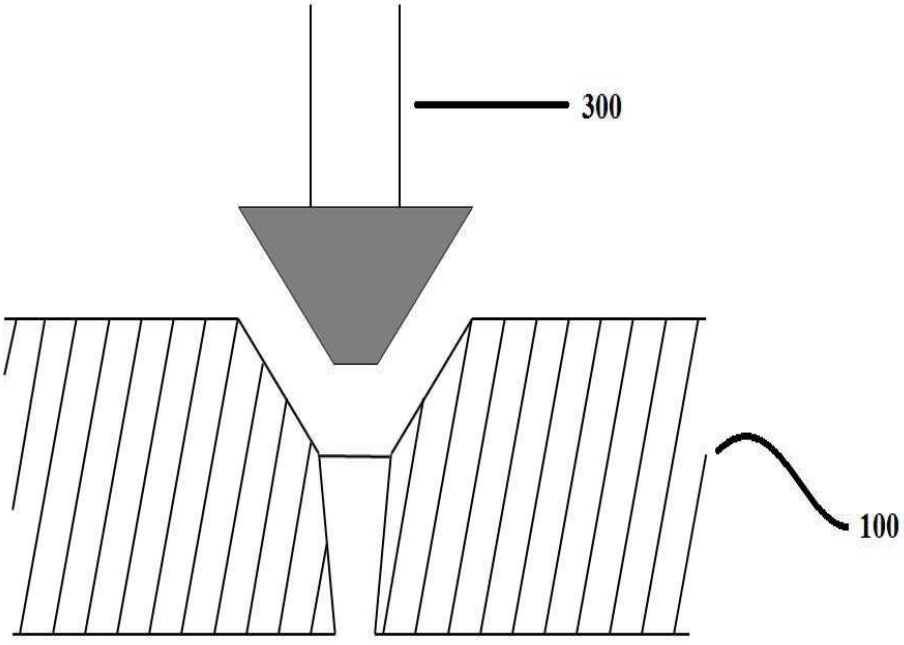
도면6a



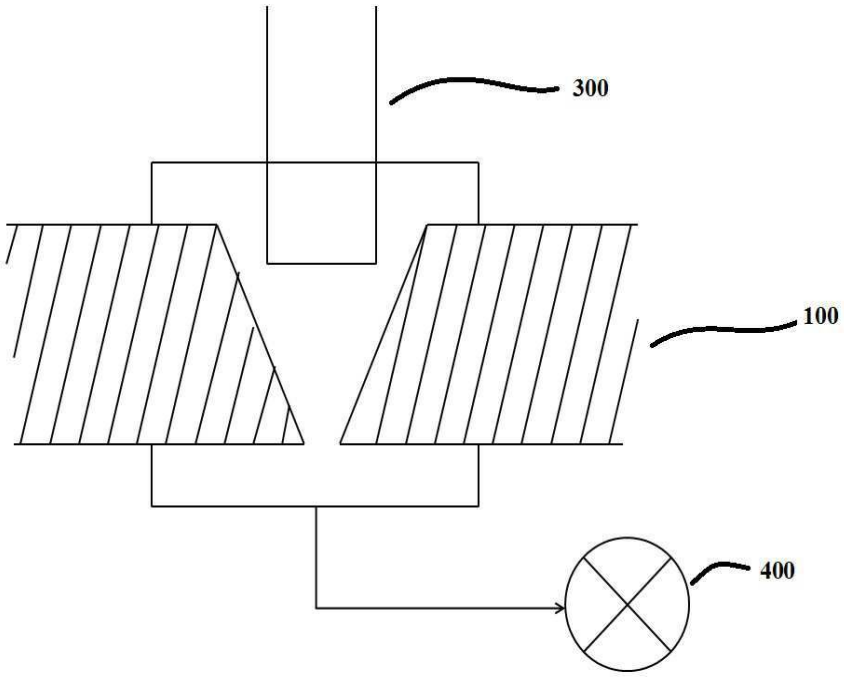
도면6b



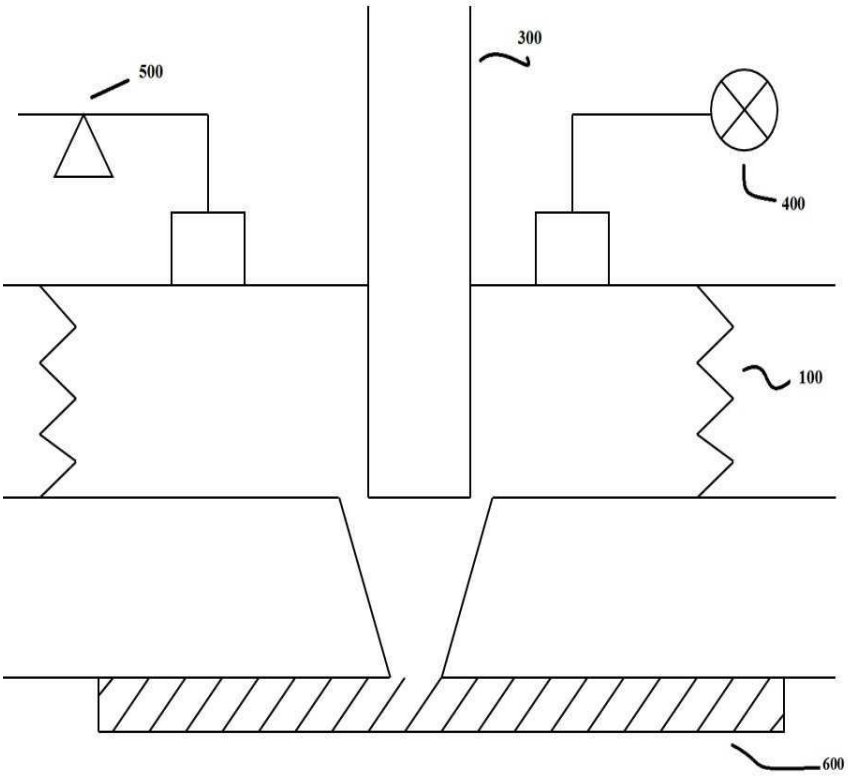
도면7



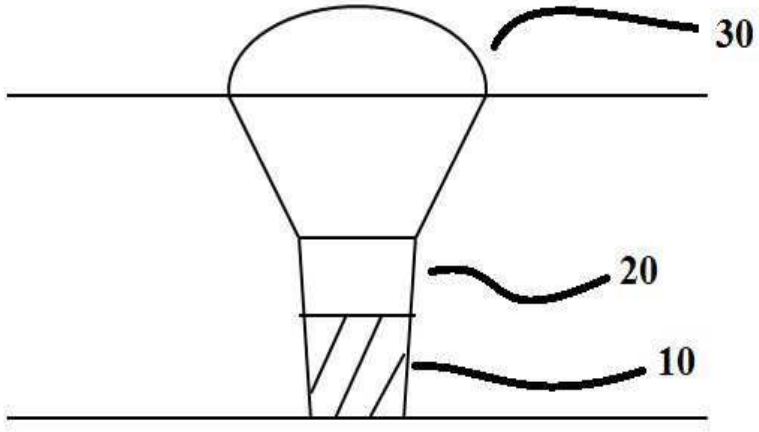
도면8



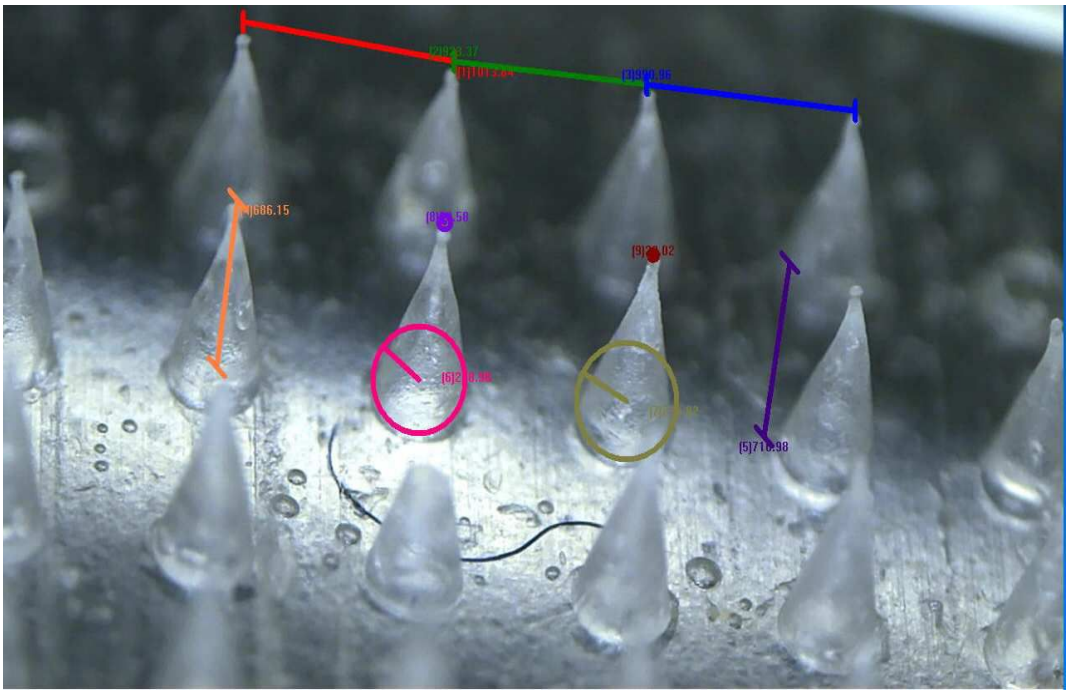
도면9



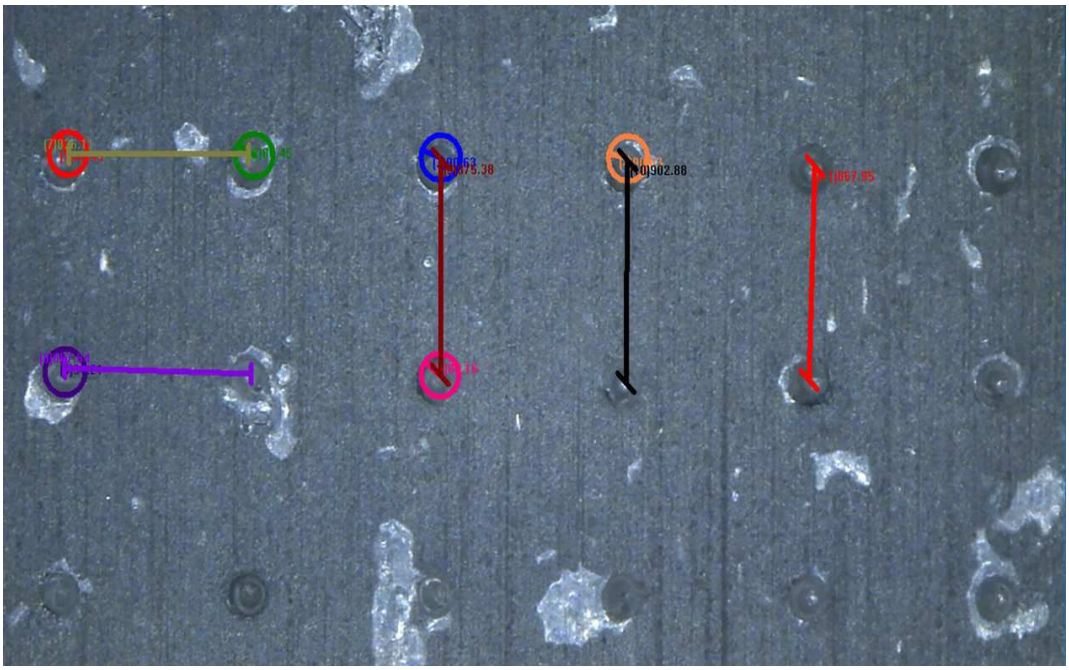
도면10



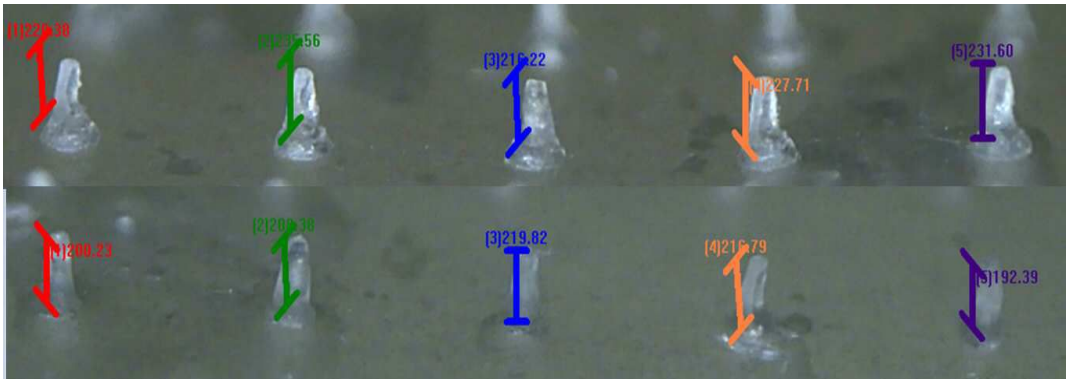
도면11



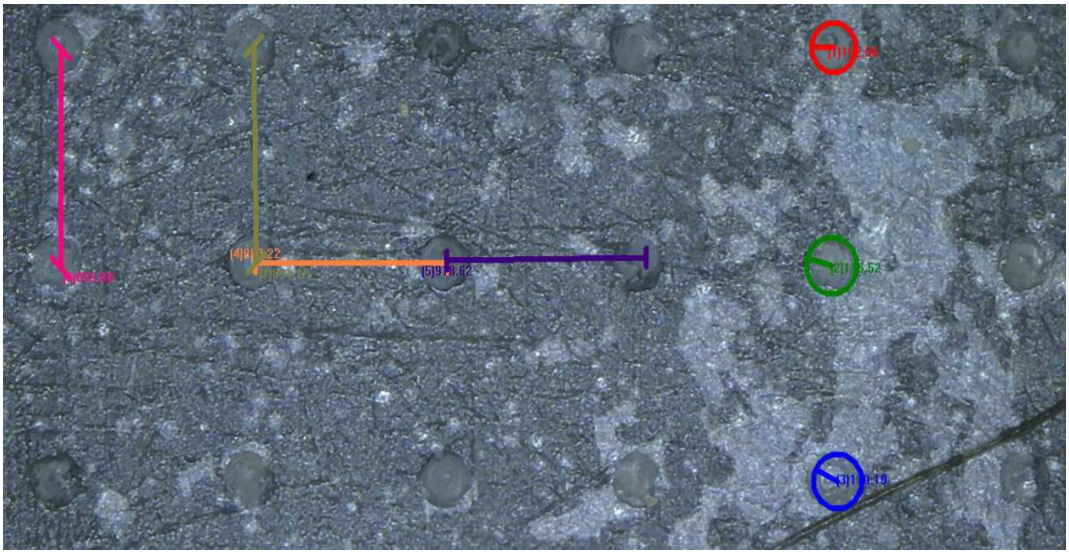
도면12a



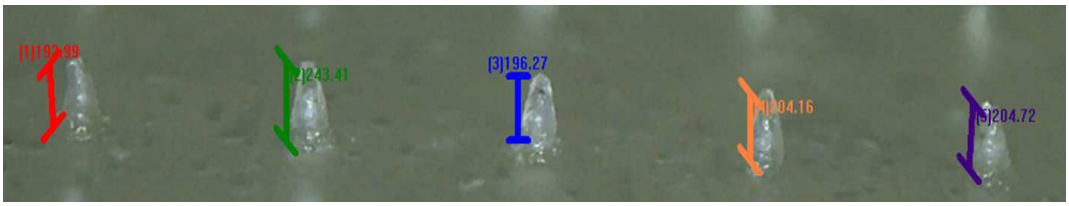
도면12b



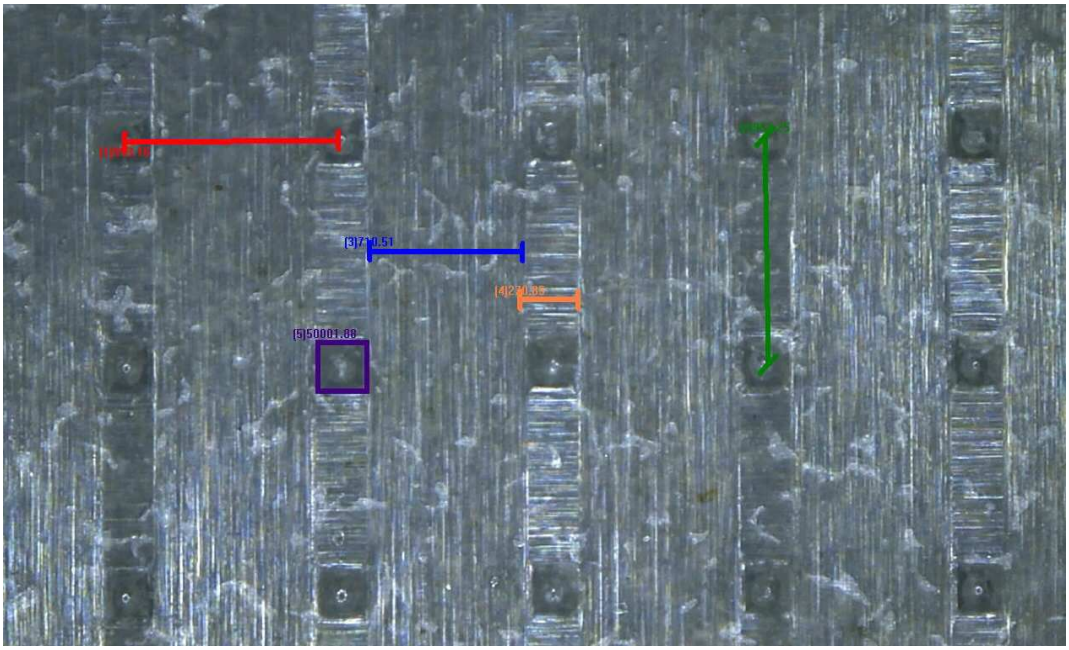
도면12c



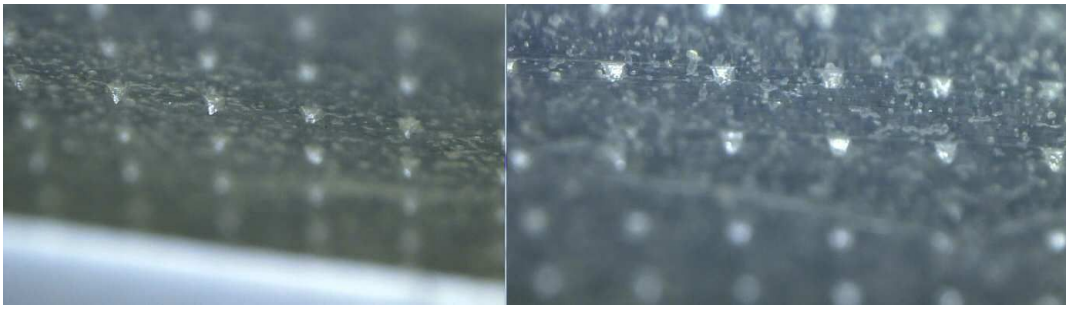
도면12d



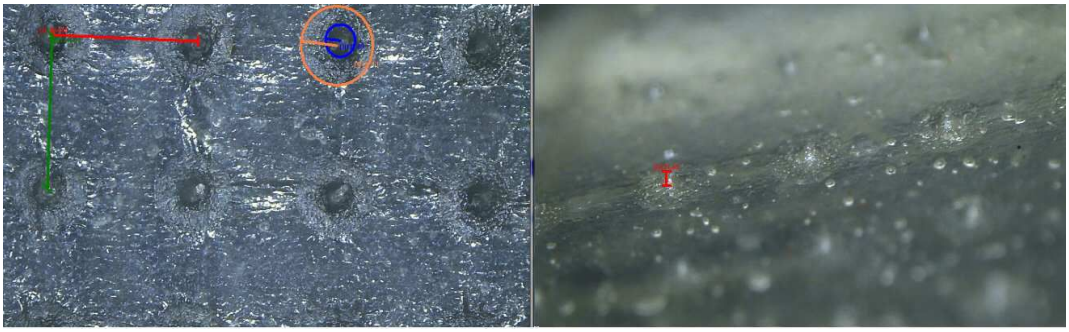
도면13a



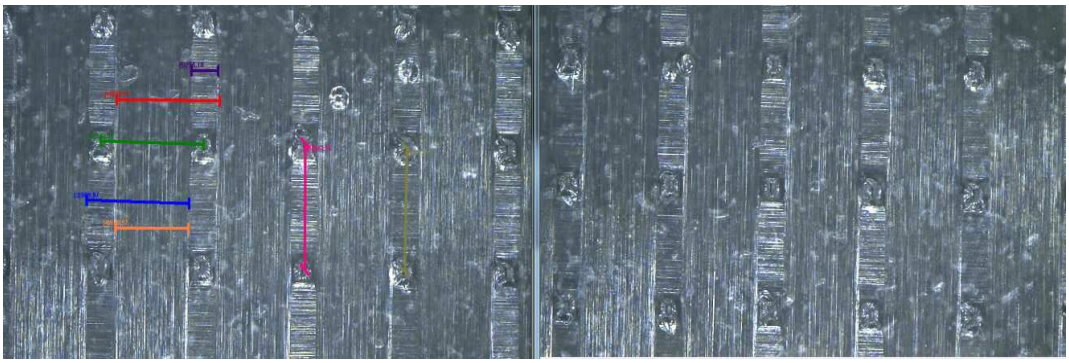
도면13b



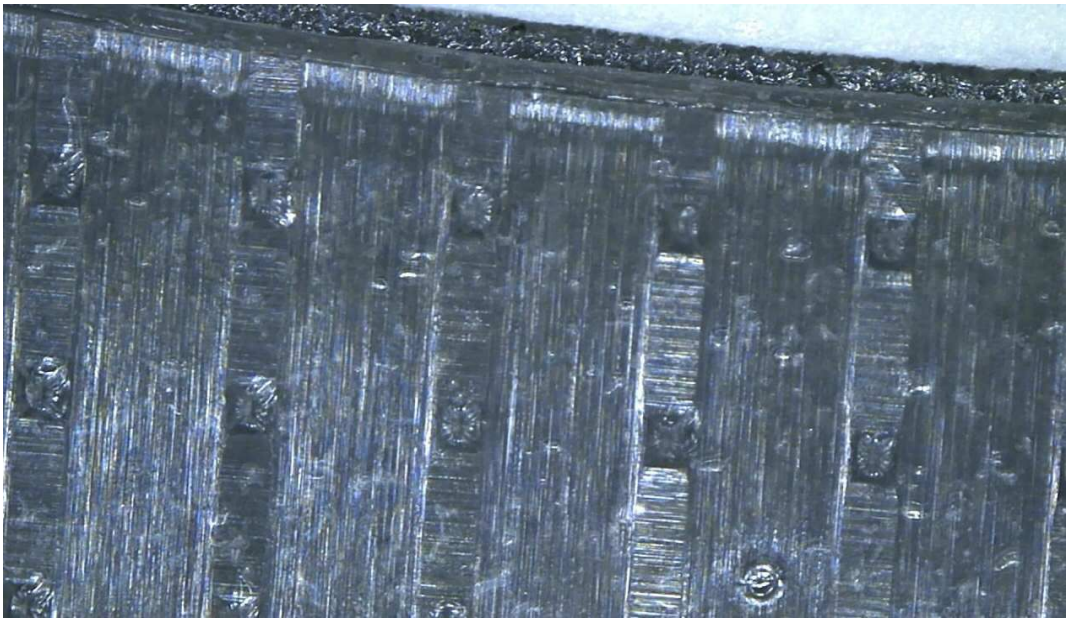
도면14



도면15a

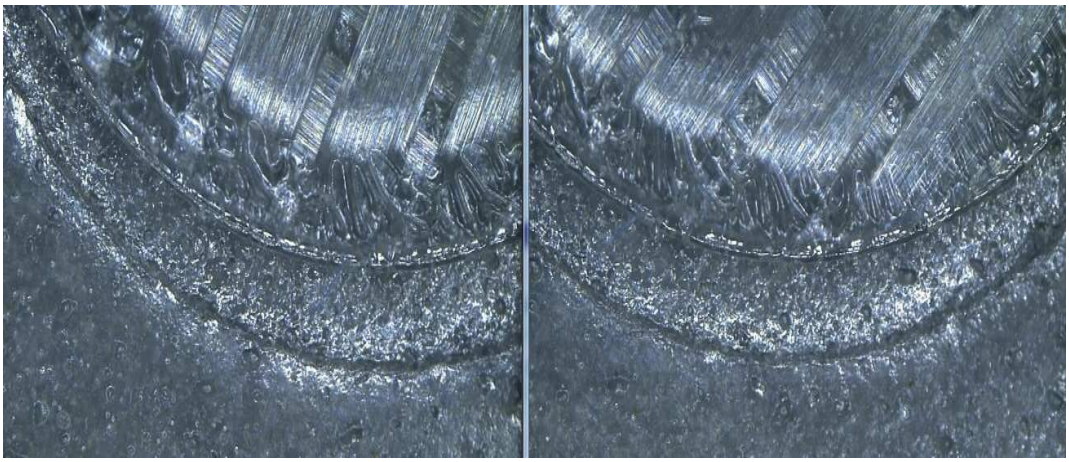
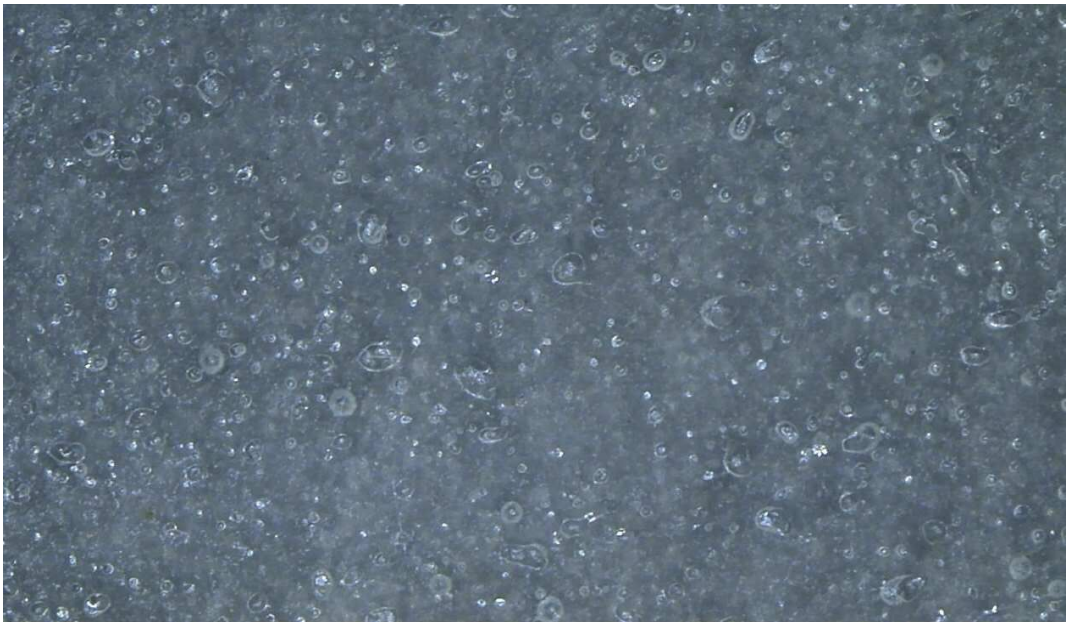


도면15b



도면15c

도면15d



도면15e