

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)(11) 공개번호 10-2023-0095488
(43) 공개일자 2023년06월29일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61B 5/145 (2006.01) *A61B 5/1495* (2006.01)
A61B 5/15 (2006.01) *A61B 5/155* (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61B 5/14532 (2013.01)
A61B 5/14514 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2021-0185019
 (22) 출원일자 2021년12월22일
 심사청구일자 2021년12월22일

- (71) 출원인
 경희대학교 산학협력단
 경기도 용인시 기흥구 덕영대로 1732 (서천동, 경희대학교 국제캠퍼스내)
- 서울시립대학교 산학협력단
 서울특별시 동대문구 서울시립대로 163 (전농동, 서울시립대학교내)
- (72) 발명자
 이가영
 경기도 수원시 영통구 청명남로12번길 5-20, 101호
 이준희
 경기도 수원시 영통구 청명남로4번길 13-1, 202호
 (뒷면에 계속)
- (74) 대리인
 김순웅

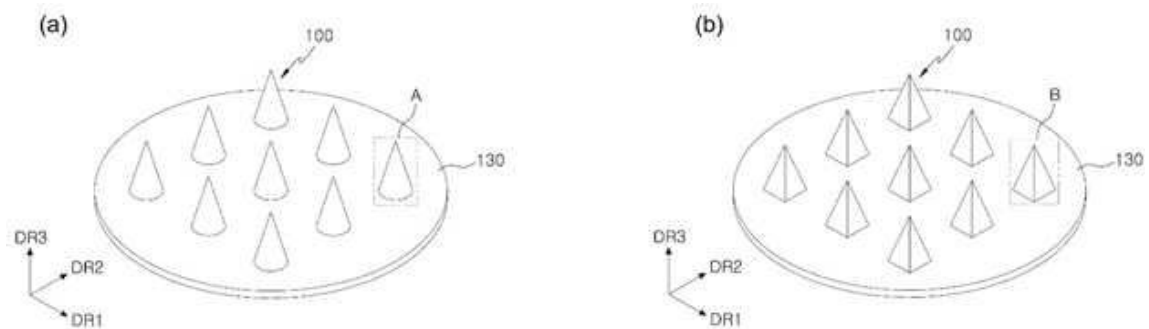
전체 청구항 수 : 총 11 항

(54) 발명의 명칭 연속혈당모니터링용 이중층 마이크로니들

(57) 요약

본 발명은 체내 포도당과 선택적으로 반응하는 물질을 포함하는 제1층 및 체내 활성산소종(ROS)을 제거 또는 억제하는 물질을 포함하는 제2층을 포함하는 마이크로 니들 및 이의 제조 방법에 관한 것으로, 포도당 센서층 및 활성산소종 제거층의 이중층을 포함함으로써, 체내 포도당에 대한 안정적인 센서 감도를 나타내며 내구성이 우수한 효과를 제공할 수 있다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61B 5/1495 (2013.01)

A61B 5/150984 (2013.01)

A61B 5/155 (2013.01)

(72) 발명자

엄성현

서울특별시 동대문구 서울시립대로 163, 504호 (서울시립대학교, 자연과학관)

최인희

서울특별시 동대문구 서울시립대로 163, 504호 (서울시립대학교, 자연과학관)

허윤정

경기도 용인시 기흥구 덕영대로 1732

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 1711128702

과제번호 2020R1A2C2005760

부처명 과학기술정보통신부

과제관리(전문)기관명 한국연구재단

연구사업명 개인기초연구(과기정통부)(R&D)

연구과제명 빛 또는 열에 감응하는 하이브리드 플라즈몬 소재의 초간단 제조 및 고감도 나노광
학센서와 약물전달시스템에 응용

기 여 율 25/100

과제수행기관명 서울시립대학교

연구기간 2021.03.01 ~ 2022.02.28

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 1711126871

과제번호 2021R1A2C1009326

부처명 과학기술정보통신부

과제관리(전문)기관명 한국연구재단

연구사업명 개인기초연구(과기정통부)(R&D)

연구과제명 능동 제어를 이용한 하이드로젤 나노유체시스템에서의 바이오센싱 및 약물전달 향상

기 여 율 50/100

과제수행기관명 경희대학교(국제캠퍼스)

연구기간 2021.03.01 ~ 2022.02.28

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 1711135202

과제번호 2020R1A4A1016793

부처명 과학기술정보통신부

과제관리(전문)기관명 한국연구재단

연구사업명 집단연구지원(R&D)

연구과제명 산소 제어 및 병렬 혈액순환 미세유체 시스템 기반 복합 장기칩 연구실

기 여 율 25/100

과제수행기관명 인하대학교

연구기간 2021.06.01 ~ 2022.02.28

명세서

청구범위

청구항 1

체내 포도당과 선택적으로 반응하는 물질을 포함하는 제1층; 및

체내 활성산소종(ROS)을 제거 또는 억제하는 물질을 포함하는 제2층;을 포함하는 것인, 마이크로 니들.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 체내 포도당과 선택적으로 반응하는 물질은 보론산 및 보론산 유도체 중 적어도 하나를 포함하는 것인, 마이크로 니들.

청구항 3

제1항에 있어서,

상기 보론산 유도체는 비스-페닐보로네이트로부터 유래된 구조 단위; 폴리에틸렌글리콜로부터 유래된 구조 단위; 및 아크릴아마이드로부터 유래된 구조 단위;를 포함하는 것인, 마이크로 니들.

청구항 4

제1항에 있어서,

상기 체내 활성산소종(ROS)을 제거 또는 억제하는 물질은 폴리페놀(Polyphenol), Astaxanthin(아스타잔틴), 베타카로틴(β -Carotene), 글루타티온(Glutathione, GSH), L-아스코르브산(L-Ascorbic acid), 유비퀴논(Ubiquinone, Q, CoQ), 피세틴(Fisetin), α -리포산(α -lipoic acid, ALA), 라이코펜(Lycopene), 토코페롤(Tocopherol), 에피갈로카테킨 갈레이트(Epigallocatechin gallate, EGCG) 및 덱사메타손(Dexamethasone)으로 이루어진 군에서 선택되는 적어도 하나를 포함하는 것인, 마이크로 니들.

청구항 5

제1항에 있어서,

상기 제2층은 상기 제1층의 외면에 코팅되는 것인, 마이크로 니들.

청구항 6

제1항에 있어서,

상기 제1층은 폴리아크릴아마이드를 더 포함하는 것인, 마이크로 니들.

청구항 7

제6항에 있어서,

상기 폴리아크릴아마이드는 아크릴아마이드(acrylamide), 과황산나트륨(sodium persulfate) 및 테트메틸에틸렌다이아민(N, N, N', N'-Tetramethylethylenediamine)의 중합반응에 의해 형성되는 것인, 마이크로 니들.

청구항 8

제7항에 있어서,

상기 폴리아크릴아마이드는,

상기 아크릴아마이드(acrylamide) 15 w/v% 내지 30 w/v%의 농도;

상기 과황산나트륨(sodium persulfate) 1 w/v% 내지 10 w/v%의 농도; 및

상기 테트메틸에틸렌다이아민 (N, N, N', N' -Tetramethylethylenediamine) 0.1 w/v% 내지 2 w/v%의 농도로 반응시켜 형성되는 것인, 마이크로 니들.

청구항 9

제1항에 있어서,

상기 제2층은 카복시메틸셀룰로스(carboxymethyl cellulose)를 더 포함하는 것인, 마이크로 니들.

청구항 10

제9항에 있어서,

상기 제2층은 2 w/v% 내지 12 w/v% 농도의 카복시메틸셀룰로스(carboxymethyl cellulose); 및 0.4 w/v% 내지 0.8 w/v% 농도의 폴리페놀(Polyphenol), Astaxanthin(아스타잔틴), 베타카로틴(β -Carotene), 글루타티온(Glutathione, GSH), L-아스코르브산(L-Ascorbic acid), 유비퀴논(Ubiquinone, Q, CoQ), 피세틴(Fisetin), α -리포산(α -lipoic acid, ALA), 라이코펜(Lycopene), 토코페롤(Tocopherol) 및 에피갈로카테킨 갈레이트(Epigallocatechin gallate, EGCG)로 이루어진 군에서 선택되는 적어도 하나를 포함하는 것인, 마이크로 니들.

청구항 11

제1항에 있어서,

상기 제1층에 코팅된 제2층의 두께는 2 μ m 내지 10 μ m인 것인, 마이크로 니들.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 마이크로 니들에 관한 것으로, 보다 상세하게는 연속적인 포도당 모니터링을 위한 마이크로 니들에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 전 세계적으로 고령화가 되어가면서 사회 구성원들의 당뇨병 부담은 커지고 있다. 당뇨병은 장기간 높은 혈당수치가 지속되는 질병으로 충분한 인슐린 생산이 되지 못하거나 신체 세포가 생산된 인슐린에 적절하게 반응하지 못하게 되어 발생한다. 이는 합병증을 유발하여 실명, 심근경색 등의 삶의 질 저하를 가져온다. 당뇨병은 지속적인 관리가 필요하며 그에 따른 적절한 혈당 측정이 필요하다.

[0003] 기존의 혈당 측정 방식으로는 1일 6-10회 직접 채혈을 통해 혈당을 측정하는 방식이 있다. 이 방식은 정확한 혈당 측정을 할 수 있으나, 매번 손가락에 상처를 내야 하므로 편리성이 떨어지고, 환자들에게 통증과 두려움을 주는 단점이 있다. 또한 간헐적인 채혈은 측정 순간의 혈당만 알 수 있으므로 측정 사이의 고혈당과 저혈당을 놓칠 수 있어 정확한 혈당 변동추이를 반영하지 못한다. 그러므로 집중적인 혈당 관리를 위해서는 연속적인 혈당 모니터링 시스템(Continuous Glucose Monitoring System, 이하 CGMS)이 필요하다.

[0004] 예를 들어, 상업용 CGMS는 바늘형 및 완전히 이식이 가능한 포도당 센서 등이 있다. 바늘형 센서는 큰 바늘을 찔러 넣는다는 것에 대해 바늘 공포증을 앓는 환자들이 사용하기에는 무리가 있다. 또한, 완전 이식형 센서는 3개월마다 이식 및 제거 수술이 필요하다. 따라서, 주사 바늘을 이용한 직접적인 채혈이나 수술 없이 연속 포도당 측정을 통해 혈당을 정상 범위 이내로 유지 관리할 수 있는 기술이 요구되고 있다.

선행기술문헌

특허문헌

[0005] (특허문헌 0001) 한국공개특허공보 10-2021-0049864

발명의 내용

해결하려는 과제

[0006] 본 발명은 체내 포도당에 대한 안정적인 센서 감도를 나타내며 내구성이 우수한 마이크로 니들을 제공하는 것을 목적으로 한다.

과제의 해결 수단

[0008] 상기한 과제를 해결하기 위하여, 본 발명의 마이크로 니들은 체내 포도당과 선택적으로 반응하는 물질을 포함하는 제1층; 및 체내 활성산소종(ROS)을 제거 또는 억제하는 물질을 포함하는 제2층;을 포함할 수 있다.

[0009] 상기 체내 포도당과 선택적으로 반응하는 물질은 보론산 및 보론산 유도체 중 적어도 하나를 포함할 수 있다.

[0010] 상기 보론산 유도체는 비스-페닐보로네이트로부터 유래된 구조 단위; 폴리에틸렌글리콜로부터 유래된 구조 단위; 및 아크릴아마이드로부터 유래된 구조 단위;를 포함할 수 있다.

[0011] 상기 체내 활성산소종(ROS)을 제거 또는 억제하는 물질은 폴리페놀(Polyphenol), Astaxanthin(아스타잔틴), 베타카로틴(β -Carotene), 글루타티온(Glutathione, GSH), L-아스코르브산(L-Ascorbic acid), 유비퀴논(Ubiquinone, Q, CoQ), 피세틴(Fisetin), α -리포산(α -lipoic acid, ALA), 라이코펜(Lycopene), 토코페롤(Tocopherol), 에피갈로카테킨 갈레이트(Epigallocatechin gallate, EGCG) 및 덱사메타손(Dexamethasone)으로 이루어진 군에서 선택되는 적어도 하나를 포함할 수 있다.

[0012] 상기 제2층은 상기 제1층의 외면에 코팅되는 것일 수 있다.

[0013] 상기 제1층은 폴리아크릴아마이드를 더 포함할 수 있다.

[0014] 상기 폴리아크릴아마이드는 아크릴아마이드(acrylamide), 과황산나트륨(sodium persulfate) 및 테트메틸에틸렌다이아민(N, N, N', N'-Tetramethylethylenediamine)의 중합반응에 의해 형성되는 것일 수 있다.

[0015] 상기 폴리아크릴아마이드는 아크릴아마이드(acrylamide) 15 w/v% 내지 30 w/v%의 농도, 상기 과황산나트륨(sodium persulfate) 1 w/v% 내지 10 w/v%의 농도, 및 상기 테트메틸에틸렌다이아민(N, N, N', N'-Tetramethylethylenediamine) 0.1 w/v% 내지 2 w/v%의 농도로 반응시켜 형성되는 것일 수 있다.

[0016] 상기 제2층은 카복시메틸셀룰로스(carboxymethyl cellulose)를 더 포함할 수 있다.

[0017] 상기 제2층은 카복시메틸셀룰로스(carboxymethyl cellulose)는 2 w/v% 내지 12 w/v%의 농도; 및 아스코르브산은 0.4 w/v% 내지 0.8 w/v%의 농도로 포함될 수 있다.

[0018] 상기 제1층에 코팅된 제2층의 두께는 2 μ m 내지 10 μ m일 수 있다.

발명의 효과

[0020] 본 발명의 마이크로 니들은 포도당 센서층 및 활성산소종 제거층의 이중층을 포함함으로써, 체내 포도당에 대한 안정적인 센서 감도를 나타내며 내구성이 우수한 효과를 제공할 수 있다. 또한, 본 발명의 마이크로 니들은 사용자에게 통증을 주지 않으며 연속적으로 포도당을 모니터링 할 수 있는 효과를 제공할 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0022] 도 1a 및 도 1b는 일 실시예에 따른 마이크로 니들의 사시도이다.

도 2a 및 도 2b는 일 실시예에 따른 마이크로 니들의 확대 사시도이다.

도 3은 일 실시예에 따른 마이크로 니들의 단면도이다.

도 4 내지 도 8는 실시예 및 비교예에 따른 마이크로 니들의 평가 결과를 나타내는 도이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0023] 본 발명은 다양한 변경을 가할 수 있고 여러 가지 형태를 가질 수 있는 바, 특정 실시예들을 도면에 예시하고 본문에 상세하게 설명하고자 한다. 그러나, 이는 본 발명을 특정한 개시 형태에 대해 한정하려는 것이 아니며, 본 발명의 사상 및 기술 범위에 포함되는 모든 변경, 균등물 내지 대체물을 포함하는 것으로 이해되어야 한다.
- [0024] 본 명세서에서, 어떤 구성요소(또는 영역, 층, 부분 등)가 다른 구성요소 “상에 있다”, “연결된다”, 또는 “결합된다”고 언급되는 경우에 그것은 다른 구성요소 상에 직접 배치/연결/결합될 수 있거나 또는 그들 사이에 제3의 구성요소가 배치될 수도 있다는 것을 의미한다.
- [0025] 한편, 본 명세서에서 “직접 배치”된다는 것은 층, 막, 영역, 판 등의 부분과 다른 부분 사이에 추가되는 층, 막, 영역, 판 등이 없는 것을 의미하는 것일 수 있다. 예를 들어, “직접 배치”된다는 것은 두 개의 층 또는 두 개의 부재들 사이에 접착 부재 등의 추가 부재를 사용하지 않고 배치하는 것을 의미하는 것일 수 있다.
- [0026] 동일한 도면부호는 동일한 구성요소를 지칭한다. 또한, 도면들에 있어서, 구성요소들의 두께, 비율, 및 치수는 기술적 내용의 효과적인 설명을 위해 과장된 것이다. “및/또는”은 연관된 구성요소들이 정의할 수 있는 하나 이상의 조합을 모두 포함한다.
- [0027] 제1, 제2 등의 용어는 다양한 구성요소들을 설명하는데 사용될 수 있지만, 상기 구성요소들은 상기 용어들에 의해 한정되어서는 안 된다. 상기 용어들은 하나의 구성요소를 다른 구성요소로부터 구별하는 목적으로만 사용된다. 예를 들어, 본 발명의 권리 범위를 벗어나지 않으면서 제1 구성요소는 제2 구성요소로 명명될 수 있고, 유사하게 제2 구성요소도 제1 구성요소로 명명될 수 있다. 단수의 표현은 문맥상 명백하게 다르게 뜻하지 않는 한, 복수의 표현을 포함한다.
- [0028] 또한, “아래에”, “하측에”, “하단에”, “위에”, “상측에”, “상단에” 등의 용어는 도면에 도시된 구성요소들의 연관관계를 설명하기 위해 사용된다. 상기 용어들은 상대적인 개념으로, 도면에 표시된 방향을 기준으로 설명된다. 본 명세서에서 “상에 배치되는” 것은 어느 하나의 부재의 상부뿐 아니라 하부에 배치되는 경우도 나타내는 것일 수 있다.
- [0029] “포함하다” 또는 “가지다” 등의 용어는 명세서 상에 기재된 특징, 숫자, 단계, 동작, 구성요소, 부품 또는 이들을 조합한 것이 존재함을 지정하려는 것이지, 하나 또는 그 이상의 다른 특징들이나 숫자, 단계, 동작, 구성요소, 부품 또는 이들을 조합한 것들의 존재 또는 부가 가능성을 미리 배제하지 않는 것으로 이해되어야 한다.
- [0030] 다르게 정의되지 않는 한, 본 명세서에서 사용된 모든 용어 (기술 용어 및 과학 용어 포함)는 본 발명이 속하는 기술 분야의 당업자에 의해 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 또한, 일반적으로 사용되는 사전에서 정의된 용어와 같은 용어는 관련 기술의 맥락에서 갖는 의미와 일치하는 의미를 갖는 것으로 해석되어야 하고, 여기서 명시적으로 정의되지 않는 한 너무 이상적이거나 지나치게 형식적인 의미로 해석되어서는 안된다.
- [0031] 이하, 도면들을 참조하여 본 발명의 일 실시예에 따른 마이크로 니들 및 이의 제조 방법에 대하여 설명한다.
- [0032] 도 1a 및 도 1b는 본 발명의 일 실시예에 따른 마이크로 니들의 사시도이다. 도 2a 및 도 2b는 본 발명의 일 실시예에 따른 마이크로 니들의 확대 사시도이다. 구체적으로, 도 2a 는 도 1a에 도시된 하나의 마이크로 니들에 대응하는 영역(A)을 확대하여 나타낸 사시도이며, 도 2b는 도 1b에 도시된 하나의 마이크로 니들에 대응하는 영역(B)를 확대하여 나타낸 사시도이다. 도 3은 일 실시예의 마이크로 니들의 단면도이다. 도 3은 도 2a의 I-I'선에 대응하는 부분을 나타낸 단면도이다.
- [0033] 도 1a 및 도 1b를 참조하면, 일 실시예의 마이크로 니들(100)은 베이스층(130)에 접합된 형태로 제공될 수 있다.
- [0034] 도 1a 및 도 1b에 도시된 것과 같이, 마이크로 니들(100)은 제1 방향축(DR1) 및 제2 방향축(DR2)이 정의하는 면과 직교한다. 마이크로 니들(100)의 두께 방향은 제3 방향축(DR3)이 지시한다. 그러나, 본 실시예에서 도시된 제1 내지 제3 방향축들(DR1, DR2, DR3)은 예시에 불과하다. 이하, 제1 내지 제3 방향들은 제1 내지 제3 방향축들(DR1, DR2, DR3) 각각이 지시하는 방향으로써 정의되고, 동일한 도면 부호를 참조한다.
- [0035] 일 실시예에서, 마이크로 니들(100)은 베이스층(130)에 접합되어 제공될 수 있다. 마이크로 니들(100)은 베이스층(130)으로부터 제3 방향으로 돌출된 형상을 가지며, 베이스층(130) 상에 복수 개로 배치될 수 있다. 복수 개의 마이크로 니들(100)들 각각은 제1 방향(DR1) 및 제2 방향(DR2)을 따라 서로 소정 간격 이격되어 배치될 수 있다.

- [0037] 도 2a 및 도 2b를 참조하면, 마이크로 니들(100)의 양 말단 중, 베이스층(130)에 접합되는 부분을 하단부(111), 하단부(111)와 대향되는 타측 말단을 상단부(112)로 정의할 수 있다. 일 실시예에서, 마이크로 니들(100)은 제1 방향(DR1)과 제2 방향(DR2)이 정의하는 평면 상에서 보았을 때의 면적이 하단부(111)에서 상단부(112) 측으로 갈수록 작아질 수 있다. 예를 들면, 상단부(112)는 첨단부를 포함하고, 하단부(111)는 평면부일 수 있다.
- [0038] 일 실시예에서, 마이크로 니들(100)은 제1층(110) 및 제2층(120)을 포함한다. 제1층(110)은 포도당 센서층일 수 있다. 제1층(110)은 연속적인 포도당 모니터링을 위한 센서로 사용할 수 있는 물질을 포함할 수 있다. 예를 들어, 제1층(110)은 체내 포도당과 선택적으로 반응하는 물질을 포함할 수 있다. 일 실시예의 마이크로 니들(100)에서, 제1층(110)에 포함되는 체내 포도당과 선택적으로 반응하는 물질은 효소나 시약 없이 포도당에 가역적으로 반응할 수 있는 물질일 수 있다. 일 실시예에서, 체내 포도당과 선택적으로 반응하는 물질은 보론산 및 보론산 유도체 중 적어도 하나를 포함할 수 있다. 예를 들어, 제1층(110)은 체내 포도당과 선택적으로 반응하는 물질로 보론산 및 보론산 유도체 중 적어도 하나를 포함할 수 있다. 보론산 및 보론산 유도체는 다른 당과 비교해 포도당과의 반응성이 10배 이상 높은 포도당 선택성을 가지고 있고 장기간 사용이 가능하여 포도당 센서층인 제1층(110)에 적합하게 사용할 수 있다.
- [0039] 구체적으로, 상기 보론산 유도체는 비스-페닐보로네이트(bis-phenylboronate)로부터 유래된 구조 단위; 폴리에틸렌글리콜(Polyethylene glycol, PEG)로부터 유래된 구조 단위; 및 아크릴아마이드(acrylamide)로부터 유래된 구조 단위;를 포함할 수 있다. 예를 들어, 상기 보론산 유도체는 비스-페닐보로네이트에 폴리에틸렌글리콜과 아크릴아마이드가 화학적으로 결합된 화합물일 수 있다.
- [0040] 본 발명에 있어서, 상기 보론산 및 보론산 유도체에는 형광을 나타낼 수 있는 작용기가 결합될 수 있다. 예를 들어, 상기 형광을 나타낼 수 있는 작용기는 치환되거나 비치환된 안트라센(Anthracene)일 수 있다. 하지만, 본 발명의 실시예가 이에 제한되지는 않는다.
- [0041] 일 실시예의 마이크로 니들(100)은 제1층(110)에 형광을 나타낼 수 있는 안트라센이 결합된 보론산 및/또는 보론산 유도체를 포함하여 체내 포도당에 대한 높은 민감도를 나타내어 체내 포도당에 대한 효율적인 검출 능력을 나타낼 수 있다. 이 때, 안트라센은 형광 발생부위로 작용할 수 있고, 보론산 및/또는 보론산 유도체는 포도당 인식부로 작용할 수 있다. 예를 들어, 형광부분인 안트라센(Anthracene)이 포도당 인식부인 보론산 유도체와 결합되어 형광센서의 역할을 수행할 수 있다. 체내에 일 실시예의 마이크로 니들(100)이 삽입되었을 때, 체내에 포도당이 없을 때에는 안트라센의 형광이 질소원자의 공유되지 않은 전자쌍으로부터 발생하는 광 유도 전자 전달(PET)에 의해 불잡히게 되어 형광이 억제되게 된다. 또한 체내에 포도당이 존재하는 경우, 포도당 분자가 보론산 유도체와 결합하면, 질소 원자와 붕소 원자 사이의 강한 반응에 의해 발생하는 광 유도 전자 전달이 억제되고 결과적으로 안트라센의 형광이 강해진다. 이러한 원리로 체내 존재하는 포도당 농도에 따라 형광의 세기(Intensity) 차이가 발생하며, 변화하는 형광의 세기를 보정 과정을 통해 혈당 수치로 표현하여 센서로서 이용할 수 있다. 따라서, 일 실시예의 마이크로 니들(100)은 포도당 센서층인 제1층(110)에 안트라센이 결합된 보론산 및/또는 보론산 유도체를 포함하여 연속적인 포도당 모니터링이 가능하다. 다만, 실시예가 이에 제한되지 않는다.
- [0042] 도 2a에 도시된 것처럼, 일 실시예의 마이크로 니들(100)은 하단부(111)가 원형일 수 있다. 이 경우, 마이크로 니들(100)은 원뿔 형태일 수 있다. 또한, 도 2b에 도시된 바와 같이, 일 실시예의 마이크로 니들(100)에서 하단부(111)는 네 변의 길이가 동일 또는 상이한 사각형일 수 있다. 이 경우, 마이크로 니들(100)은 사각뿔 형태일 수 있다. 하지만, 본 발명의 실시예가 이에 제한되는 것은 아니며, 도시된 것과 다르게 마이크로 니들(100)의 하단부(111)는 삼각형, 또는 오각형과 같은 다각형 또는 이들의 조합일 수 있고, 그 전체 형상이 삼각뿔 또는 오각뿔과 같은 다각뿔, 또는 이들의 조합을 가질 수 있다.
- [0043] 한편, 도시되지 않았으나, 마이크로 니들(110)은 통상적인 주사 바늘과 같이 하단부(111)에서 상단부(112)까지 직경이 일정한 기둥 형상이며 최상단의 단면이 비스듬하게 절단된 형상일 수도 있다.
- [0044] 본 발명의 실시예에서, 상단부(112)가 끝이 뾰족한 첨단부인 경우, 패치 형태로 제공된 마이크로 니들(100)을 적용 대상 부위에 부착 시, 상기 첨단부가 표피를 관통하며 마이크로 니들(110)이 용이하게 상기 표피 내부로 삽입될 수 있다.
- [0045] 일 실시예에서 제1층(110)에는 상기 체내 포도당과 선택적으로 반응하는 물질, 예컨대, 보론산 및 보론산 유도체 중 적어도 하나가 약 1 w/v% 내지 약 10 w/v%의 농도로 포함될 수 있다. 제1층(110)에 보론산 및 보론산 유

도체 중 적어도 하나가 상기 함량범위로 포함되는 경우, 체내 포도당과의 반응이 원활하고, 체내에 삽입되는 일 실시예의 마이크로 니들(100)이 장기간 사용되게 할 수 있다.

[0046] 일 실시예에서, 제1층(110)은 상기 체내 포도당과 선택적으로 반응하는 물질과 함께 생체적합성 물질을 포함할 수 있다. 상기 생체적합성 물질은 폴리아크릴아마이드(polyacrylamide)일 수 있다.

[0047] 폴리아크릴아마이드(polyacrylamide)는 아크릴아마이드(acrylamide), 과황산나트륨(sodium persulfate, SPS) 및 테트메틸에틸렌다이아민(N, N, N', N'-Tetramethylethylenediamine, TEMED)의 중합반응에 의해 형성된 고분자 중합체 물질일 수 있다. 일 예로서, 제1층(110)은 상술한 보론산 및/또는 보론산 유도체가 결합된 폴리아크릴아마이드를 포함할 수 있다. 다만, 실시예가 이에 제한되지 않는다.

[0048] 일 실시예에서, 제1층(110)에 포함되는 폴리아크릴아마이드는 아크릴아마이드 약 15 w/v% 내지 약 30w/v%의 농도, 상기 과황산나트륨(1.5M) 약 1w/v% 내지 약 10 w/v%의 농도, 및 상기 테트메틸에틸렌다이아민(0.86 M) 약 0.1 w/v% 내지 약 2 w/v%의 농도로 반응시켜 형성된 것일 수 있다. 제1층(110)에 포함되는 폴리아크릴아마이드 제조시, 아크릴아마이드가 상기 함량범위로 포함되는 경우 마이크로 니들에 체내 삽입이 가능한 수준의 경도를 부여함과 동시에 충분한 용량의 체액을 흡수하게 할 수 있다. 또한, 과황산나트륨과 테트메틸에틸렌다이아민이 상기 함량범위로 포함되는 경우 폴리아크릴아마이드의 중합반응을 효과적으로 유도할 수 있다.

[0049] 일 예로서, 제1층(110)은 20 w/v%의 농도를 갖는 아크릴아마이드, 0.4 w/v%의 농도를 갖는 비스아크릴아마이드(Bis-acrylamide), 5 w/v%의 농도를 갖는 보론산 및/또는 보론산 유도체, 6 w/v%의 농도를 갖는 1.5 M의 과황산나트륨(SPS), 및 0.6 w/v%의 농도를 갖는 0.86 M의 테트메틸에틸렌다이아민(TEMED)을 포함할 수 있다. 다만, 실시예가 이에 제한되지 않는다.

[0050] 일 실시예의 마이크로 니들(100)에서 제1층(110)은 상단부(112)의 침단부로부터 하단부(111)까지의 수직 길이가 특별히 제한되는 것은 아니나, 표피에 삽입되어 체내의 포도당을 원활하게 감지하기 위하여, 예를 들면 650 μ m 내지 800 μ m 일 수 있다.

[0052] 한편, 상기 보론산 및/또는 보론산 유도체와 같은 체내 포도당과 선택적으로 반응하는 물질은 염증 등에 의해 발생한 체내의 활성산소종(Reactive Oxygen Species, ROS)에 의해 포도당 센싱 감도가 저하될 수 있다. 이에 따라, 일 실시예의 마이크로 니들(100)은 제1층(110)에 포함된 상기 체내 포도당과 선택적으로 반응하는 물질이 포도당 센서로서의 기능을 잃지 않도록 활성산소종(ROS) 제거 또는 억제하는 층인 제2층(120)을 포함한다.

[0053] 도 1 내지 도 3을 참조하면, 제2층(120)은 제1층(110)의 외면에 코팅되는 것일 수 있다. 예를 들어, 제2층(120)은 제1층(110)의 최상단 즉, 상단부(112)의 침단부로부터 제3 방향축(DR3)을 따라 제1층(110)의 외면 둘레를 감싸는 것일 수 있다. 제2층(120)은 일 실시예의 마이크로 니들(100)이 피부를 관통하였을 때 제1층(110)에 포함된 보론산이 체내 포도당과의 원활하게 반응하여 포도당 농도를 감지할 수 있도록 2 μ m 내지 10 μ m의 두께로 형성될 수 있다.

[0054] 일 실시예에서, 제2층(120)은 체내 활성산소종(ROS)을 제거 또는 억제하는 물질을 포함하여 마이크로 니들(100)이 안정적인 센서 감도를 제공하도록 할 수 있다.

[0055] 예를 들면, 제2층(120)은 상기 체내 활성산소종(ROS)을 제거 또는 억제하는 물질로 폴리페놀(Polyphenol), Astaxanthin(아스타잔틴), 베타카로틴(β -Carotene), 글루타티온(Glutathione, GSH), L-아스코르브산(L-Ascorbic acid), 유비퀴논(Ubiquinone, Q, CoQ), 피세틴(Fisetin), α -리포산(α -lipoic acid, ALA), 라이코펜(Lycopene), 토코페롤(Tocopherol), 에피갈로카테킨 갈레이트(Epigallocatechin gallate, EGCG) 및 덱사메타손(Dexamethasone)으로 이루어진 군에서 선택되는 적어도 하나를 포함할 수 있다.

[0056] 상기 체내 활성산소종(ROS)을 제거 또는 억제하는 물질은 활성산소종을 제거 또는 억제할 수 있는 적절한 농도로 포함될 수 있으며, 예컨대 약 0.4 w/v% 내지 약 0.8 w/v%의 농도로 포함될 수 있다. 일 예로, 상기 체내 활성산소종을 제거 또는 억제하는 물질 중 적어도 하나로써, 아스코르브산은 제2층(120)에 50mM로 포함될 수 있다. 제2층(120)에 체내 활성산소종(ROS)을 제거하는 물질이 상기 함량범위로 포함되는 경우, 마이크로 니들(100)은 안정적인 포도당 센서 감도를 나타낼 수 있다.

[0057] 예를 들면, 일 실시예의 마이크로 니들(100)은 제2층(120)에 아스코르브산을 포함함으로써, 체내에 삽입된 마이크로 니들(100)의 제1층(110)에 포함된 보론산 및/또는 보론산 유도체가 체내 활성산소종에 의해 산화되어 기능

을 상실하는 것을 방지하여 포도당 센서 감도를 안정적으로 유지시킬 수 있다.

[0058] 일 실시예에서, 제2층(120)은 마이크로 니들(100)이 피부를 관통할 수 있는 적절한 기계적 강도를 가질 수 있도록 카복시메틸셀룰로스(carboxymethyl cellulose, CMC)를 포함할 수 있다. 상기 카복시메틸셀룰로스(CMC)는 제2층(120)에 약 2 w/v% 내지 약 12 w/v%의 농도로 포함될 수 있다. 일 예로, 카복시메틸셀룰로스(CMC)는 제2층(120)에 4 w/v% 로 포함될 수 있으나, 하지만 실시예가 이에 제한되는 것은 아니다. 제2층(120)에 카복시메틸셀룰로스(CMC)가 상기 함량 범위로 포함되는 경우, 제1층(110)의 선단부에 제2층(120)이 얇고 균일하게 코팅될 수 있으며, 마이크로 니들(100)의 기계적 강도가 우수할 수 있다.

[0059] 본 발명에 따른 마이크로 니들(100)은 최상단부의 첨단부로부터 하단부까지의 수직 길이가 특별히 제한되는 것은 아니나, 예를 들어 700 μm 내지 1mm 일 수 있다.

[0060] 일 실시예에서, 베이스층(130)은 마이크로 니들(100)을 지지한 상태로 피부에 밀착되는 일종의 패치일 수 있다. 베이스층(130)은 제1층(110)을 형성하는 물질과 동일 물질 또는 상이한 물질을 포함할 수 있다. 예를 들어, 베이스층(130)은 제1층(110)을 형성하는 물질과 동일한 물질을 포함하는 경우, 상기 체내 포도당과 선택적으로 반응하는 물질 및 상기 생체적합성 물질을 포함할 수 있다.

[0062] 이하에서는, 실시예 및 비교예를 참조하면서, 본 발명의 일 실시 형태에 따른 마이크로 니들에 대해서 구체적으로 설명한다. 또한, 이하에 나타내는 실시예는 본 발명의 이해를 돕기 위한 일 예시이며, 본 발명의 범위가 이에 한정되는 것은 아니다.

[0064] 1. 마이크로 니들의 제조

[0065] 실시예 1

[0066] 1) 60 mM NaPi, 1 mM EDTA, pH 7.4의 Phosphate buffer 준비하였다.

[0067] 2) 상기 1)의 용액을 DI water를 이용하여 70%로 희석한 후, 50 w/v% 아크릴아마이드와 1 w/v% 비스-아크릴아마이드를 혼합하고 이를 용해하였다.

[0068] 3) 상기 2)의 용액을 DI water를 이용하여 20 w/v%으로 한번 더 희석하여, 20w/v% 농도의 아크릴아마이드와 0.4 w/v% 농도의 비스-아크릴아마이드를 포함하는 용액을 제조한 후, 이를 이용하여 5 w/v%의 보론산 유도체(F-PEG-AAM(형광 센서 파우더)는 US 8,822,722 B2를 참고하여 제조하였다)를 용해하였다.

[0069] 4) 금형 마스터 몰드에 replica molding 기법으로 PDMS 몰드를 제작하고, O_2 플라즈마를 1분간 처리하였다.

[0070] 5) 상기 3)의 용액에 6 w/v% 1.5 M SPS 용액을 섞은 뒤, 200 μl 씩 PDMS 몰드에 로딩하였다. PDMS 몰드에 로딩하고 남은 용액은 중합되지 않도록 냉장고에 보관하였다.

[0071] 6) 상기 5)의 용액이 로딩된 PDMS 몰드에 대하여, 잔류 기포제거를 위해 Sonicator에서 15분 간 처리하고 desiccator서 15분 동안 기포를 제거하였다.

[0072] 7) 냉장고에 보관해둔 용액을 꺼내서 0.6 w/v% 0.86 M TEMED 용액을 섞어 이를 PDMS 몰드에 부어서 끝까지 채운 뒤 cover glass를 올려서 hot plate 위에 80 $^{\circ}\text{C}$ 로 30분 중합하였다.

[0073] 8) 중합이 완료되면 PDMS 몰드에서 떼어내 Phosphate buffer로 3번 세척 후 Phosphate buffer에 넣어서 2일 간 세척하였다.

[0074] 9) 세척이 완료된 제1층이 형성된 마이크로 니들은 상온에서 하루간 건조하였다.

[0075] 10) 카복시메틸셀룰로스(CMC)를 4 w/v% 로 DI water에 100 $^{\circ}\text{C}$ 로 용해하였다.

[0076] 11) 60 $^{\circ}\text{C}$ 초과와 높은 온도에서 아스코르브산(AA)이 쉽게 산화하기 때문에 상기 10)의 용액 온도를 60 $^{\circ}\text{C}$ 로 낮추고 아스코르브산(AA)를 50mM로 용해하였다.

[0077] 12) 건조가 완료된 상기 9)의 제1층이 형성된 마이크로 니들을 준비된 상기 11)의 용액에 넣어 겔면을 코팅하고 하루 동안 건조하였다.

2. 실시예 및 비교예의 물성 측정

실시예의 마이크로 니들은 상기 1. 마이크로 니들의 제조 방법에 따라 제조 하였고, 비교예의 마이크로 니들은 상기 1. 마이크로 니들의 제조 방법에서 10) 내지 12)의 단계를 생략하여 제조하였다.

실시예와 비교예의 마이크로 니들은 각각 3회씩 제조하였고, 각각의 실시예 및 비교예의 마이크로 니들에 대한 물성을 측정하여 그 평균값을 표 1에 나타내었다.

표 1

구분	높이(μm)	너비(μm)	곡률 반경(μm)	팁 각도($^{\circ}$)
실시예	730 ± 14	286 ± 19	23 ± 2	16 ± 9
비교예	669 ± 13	327 ± 5	26 ± 8	23 ± 2

3. 실시예 및 비교예의 평가 및 결과

1) 마이크로 니들 강도 테스트 및 결과

마이크로니들의 강도를 확인하기 위하여 인장 압축기를 이용하여 니들의 강도를 확인하였다. 도 4의 (a)는 polyacrylamide로만 제작된 마이크로 니들(비교예의 마이크로 니들, 단층)과 polyacrylamide 위에 CMC를 코팅한 마이크로 니들(실시예의 마이크로 니들, 이중층)의 강도를 비교한 힘 - 변위 그래프이다.

구체적으로, 마이크로 니들 강도 테스트에서 사용한 실시예의 마이크로 니들은 상기 1. 마이크로 니들의 제조 방법에 따라 제조하였다. 비교예의 마이크로 니들은 상기 1. 마이크로 니들의 제조 방법에서 10) 내지 12)의 단계를 생략하여 제조하였다.

도 4의 (a)를 참조하면, 힘 - 변위 곡선이 상승하다가 크게 꺾이는 부분이 파손지점인데 PAAM으로만 구성된 마이크로 니들(비교예의 마이크로 니들)이 파손 지점이 더 빨리 나타나는 것으로 CMC를 코팅한 마이크로니들(실시예의 마이크로 니들)의 강도가 더 강하다는 것을 확인할 수 있었다.

2) 마이크로 니들의 관통성 테스트 및 결과

실시예의 마이크로 니들이 피부에 안정적으로 삽입되는지 그 여부를 확인하기 위해서 돼지피부를 사용하여 관통성을 테스트하였다.

관통성 테스트에서 사용한 실시예의 마이크로 니들은 상기 1. 마이크로 니들의 제조 방법에 따라 제조하였고, 추가로 상기 1. 마이크로 니들의 제조 방법의 10) 단계에서 Rhodamine B를 첨가하여 Rhodamine B와 CMC를 혼합하여 사용하였다.

제조된 실시예의 마이크로 니들을 엄지손가락을 이용하여 돼지피부에 마이크로니들을 가압하여 관통시켰다. 이후, 실시예의 마이크로 니들을 돼지피부로부터 제거한 후 돼지피부에 tripan blue를 도포한 직 후, 이를 촬영하여 도 4의 (b)에 나타내었다. 이후, 3~5분이 경과한 다음 돼지피부를 다시 촬영하여 도 4의 (c)에 나타내었다.

4의 (b)를 참조하면, 돼지피부에 마이크로니들이 관통한 것을 시각적으로 확인할 수 있으며, 이로부터 실시예의 마이크로 니들이 체내 삽입이 가능한 강도를 가지고 있음을 확인할 수 있었다.

3) 마이크로 니들의 약물전달 테스트 및 결과

도 4의 (c)를 참조하면, Rhodamine B를 함유한 CMC로 코팅한 니들로 돼지피부를 관통시켰을 때, Rhodamine B가 돼지피부에 퍼진 것으로부터 실시예의 마이크로 니들을 이용하면 제2층에 포함된 약물, 즉 아스코르브산이 잘 전달될 수 있음을 확인할 수 있었다.

4) 포도당 농도에 따른 마이크로니들의 형광강도 테스트 및 결과

- [0099] 실시예의 마이크로 니들 내의 형광기반의 포도당 센서가 제대로 작동함을 확인하기 위해 glucose monitoring을 진행하였다. 형광강도 테스트에서 사용한 실시예의 마이크로 니들은 상기 1. 마이크로 니들의 제조 방법에 따라 제조하였다.
- [0100] 먼저 농도가 다른 포도당 용액을 준비하였다. 농도가 다른 포도당 용액은 D-(+)-Glucose solution을 DI water로 희석하여 0 - 500 mg/dl로 제작하였다. 형광 현미경은 Zeiss사의 AXIO Zoom V.16을 사용하였다. 형광 필터는 49026 - ET - Tetracycline로 Excitation filter (ET405/40x), Beamsplitter (T470lpxr), Emission filter (ET550/60m)이다.
- [0101] 형광 현미경은 upright microscope로 마이크로 니들 부분을 위로하여 각 포도당 농도에서의 형광을 측정하여 그 결과를 도 5에 나타내었다. 도 5의 (a)-(c)에서 각 포도당 농도 0, 200, 500 mg/dl의 형광세기를 시각적으로 확인할 수 있다. 그림 5의 (d)를 통해 다양한 포도당 농도(0-500mg/dl)에 따라 488 nm의 방출 파장에서 마이크로 니들에 고정된 형광 센서의 형광 강도가 달라짐을 확인할 수 있다.
- [0103] 5) confocal 분석 결과
- [0104] 이중층으로 만들어진 마이크로니들 구조물이 이중층을 제대로 구성하고 있음을 증명하기 위해 confocal 분석을 진행하였다. 마이크로니들의 코어 본체는 422 nm의 excitation light에서 파란색 형광을 나타내는 형광센서를 사용하였고, 바깥 부분에는 532 nm의 excitation light에서 빨간색 형광을 나타내는 congo red를 사용하여 이중층 구조를 확인하였다. 도 6에서 이중층이 정확히 구분되는 것으로 이중층 구조가 구성된 것을 확인할 수 있다.
- [0106] 6) AA를 함유한 CMC-film 관련 실시간 PRET 모니터링 결과
- [0107] AA를 함유한 CMC - film을 이용하여 ROS를 소거할 수 있는지 확인하였다. PRET를 사용하여 신체의 대표적인 ROS인 과산화수소를 소거할 수 있음일 실시간으로 시연하였다. 도 7에서 확인할 수 있듯이 시간이 지남에 따라 cyt C가 환원되는 것을 확인할 수 있다. 이를 통해 AA가 과산화수소를 환원시킬 정도의 환원력을 가지는 것을 확인하였다.
- [0109] 7) 시간에 따른 약물 방출량 결과
- [0110] 시간이 지남에 따라 코팅층이 용해되면서 코팅층에 함유되어 있는 용액이 방출되는 것을 확인하기 위해 franz cell을 이용하여 약물 방출 실험을 진행하였다. 로딩약물로는 Rhodamine B를 사용하여 시각적으로도 확인할 수 있도록 하였다. 도 8의 a는 Rhodamine B의 농도에 따른 형광 강도를 측정하여 fitting을 진행하였고 이 데이터를 기준으로 Franz cell에서 방출된 약물의 형광강도에 따른 Rhodamine B의 약물 농도를 역계산하여 산출하였다. 도 8의 b를 통하여 시간이 지남에 따라 방출된 약물의 양이 증가한 것을 확인할 수 있다.
- [0112] 이상에서는 본 발명의 바람직한 실시예를 참조하여 설명하였지만, 해당 기술 분야의 숙련된 당업자 또는 해당 기술 분야에 통상의 지식을 갖는 자라면, 후술될 청구범위에 기재된 본 발명의 사상 및 기술 영역으로부터 벗어나지 않는 범위 내에서 본 발명을 다양하게 수정 및 변경시킬 수 있음을 이해할 수 있을 것이다.
- [0113] 따라서, 본 발명의 기술적 범위는 명세서의 상세한 설명에 기재된 내용으로 한정되는 것이 아니라 청구범위에 의해 정하여져야만 할 것이다.

부호의 설명

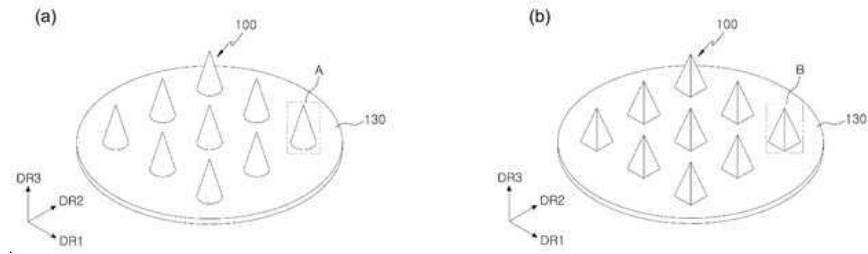
- [0115] 100: 마이크로 니들
110: 제1층
111: 하단부
112: 상단부

120: 제2층

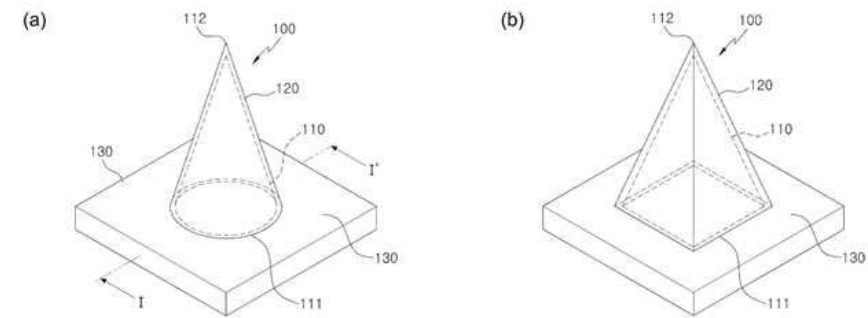
130: 베이스층

도면

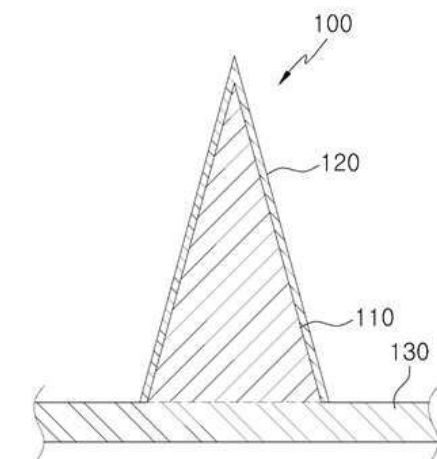
도면1



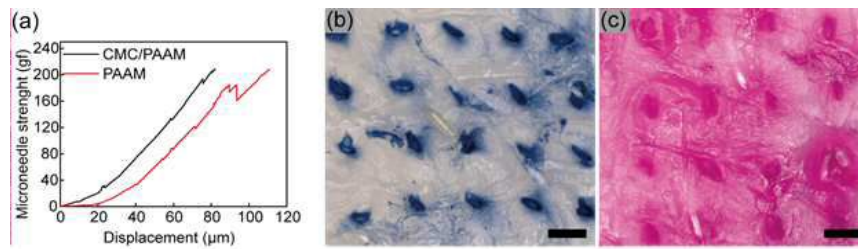
도면2



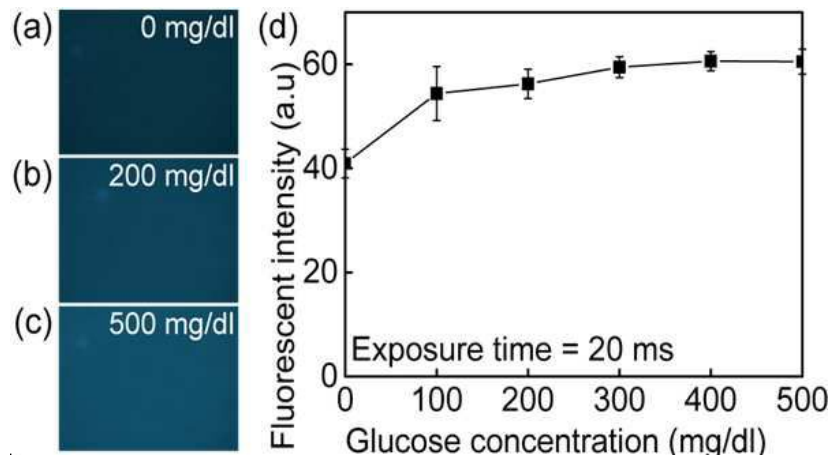
도면3



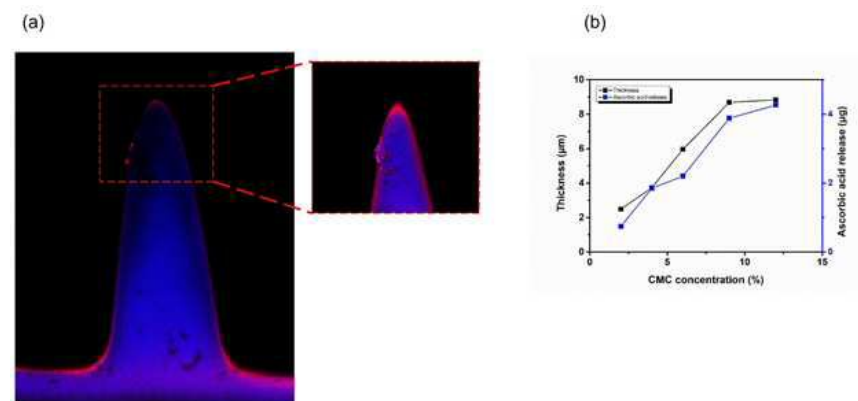
도면4



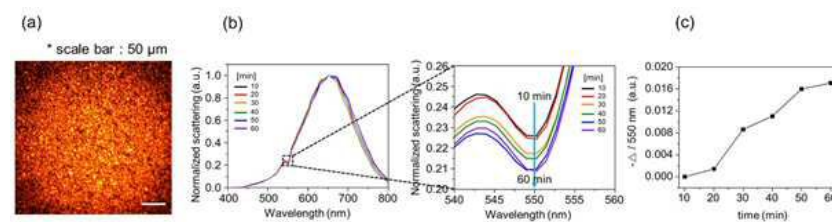
도면5



도면6



도면7



도면8

