(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2014-0051648
(43) 공개일자 2014년05월02일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61M 37/00 (2006.01) *A61M 5/158* (2006.01)
C08B 37/08 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2012-0117936
(22) 출원일자 2012년10월23일
심사청구일자 2012년10월23일

(71) 출원인
연세대학교 산학협력단
서울특별시 서대문구 연세로 50, 연세대학교 (신촌동)
(72) 발명자
정형일
서울 은평구 증산로15길 35-10, 2동 301호 (신사동, 미성아파트)
김미루
서울 구로구 고척로 49, 205동 1303호 (오류동, 동부골든아파트)
양휘석
서울 서초구 사평대로28길 31, 3동 1105호 (반포동, 서래아파트)
(74) 대리인
송경근

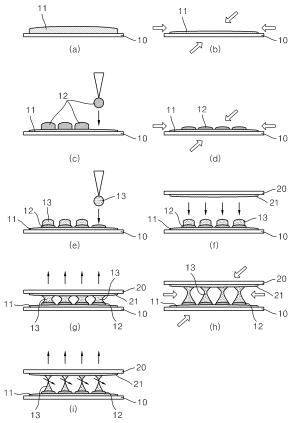
전체 청구항 수 : 총 3 항

(54) 발명의 명칭 **히알루론산을 이용한 생분해성 마이크로니들 제조방법**

(57) 요 약

본 발명은 충분한 강도 및 길이를 가지는 마이크로니들을 대량으로 제조할 수 있는 생분해성 마이크로니들 제조방법에 관한 것이다. 본 발명에 따른 생분해성 마이크로니들 제조방법은 점성물질을 이용하여 마이크로니들을 제조하는 방법에 있어서, 상기 점성물질은 히알루론산인 것을 특징으로 한다.

대 표 도 - 도1



이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	SS100001
부처명	서울특별시
연구사업명	2010 서울전략산업 지원사업
연구과제명	스마트 경피전달체 개발과 이를 응용한 고기능성 웰에이징(Well-aging)뷰티케어 개발
기 여 율	1/1
주관기관	연세대학교 산학협력단
연구기간	2010.12.01 ~ 2014.11.30

특허청구의 범위

청구항 1

점성물질을 이용하여 마이크로니들을 제조하는 방법에 있어서,

상기 점성물질은 히알루론산인 것을 특징으로 하는 생분해성 마이크로니들 제조방법.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 히알루론산의 분자량은 29kDa ~ 155kDa인 것을 특징으로 하는 생분해성 마이크로니들 제조방법.

청구항 3

제2항에 있어서,

상기 히알루론산의 농도는 15~50% 범위인 것을 특징으로 하는 생분해성 마이크로니들 제조방법.

명 세 서

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 생체 내에서 분해되는 생분해성 마이크로니들을 제조하는 방법에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 최근 들어 생분해성 마이크로니들을 제조하는 방법에 관한 연구가 활발히 진행되고 있으며, 이와 관련된 특허로는 등록특허 10-0793615호 등이 있다.

[0003] 이와 같은 생분해성 마이크로니들을 제조함에 있어서, 가장 중요시되는 부분은 마이크로니들이 경피를 침투할 수 있을 정도의 충분한 강도를 가져야 한다는 점과, 마이크로니들이 피부 통증을 유발하지 않으면서 피부 내의 원하는 깊이까지 도달할 수 있는 형상(즉, 충분한 길이)를 가져야 한다는 점이다.

[0004] 하지만, 현재까지 제안된 특허들에 제시된 방식으로는 위 두 가지 요건을 동시에 충분히 만족시킬 수 있는 마이크로니들을 대량으로 생산하는데 한계가 있으며, 따라서 새로운 방식의 제조방법에 관한 개발이 요구되는 실정이다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0005] 본 발명은 상기한 문제점을 해결하기 위하여 안출된 것으로서, 본 발명의 목적은 충분한 강도 및 길이를 가지는 마이크로니들을 대량으로 제조할 수 있는 생분해성 마이크로니들 제조방법을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0006] 본 발명에 따른 생분해성 마이크로니들 제조방법은 점성물질을 이용하여 마이크로니들을 제조하는 방법에 있어서, 상기 점성물질은 히알루론산인 것을 특징으로 한다.

발명의 효과

[0007] 본 발명에 따르면 충분한 강도 및 길이를 가지는 생분해성 마이크로니들을 효율적으로 제조할 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0008] 도 1은 본 발명에 생분해성 마이크로니들을 제조방법을 설명하기 위한 도면이다.

도 2는 점성물질의 농도와 제형화 된 마이크로니들의 강도를 설명하기 위한 도면이다.

도 3은 유효 강도 이하를 지닌 마이크로니들의 사진이다.

도 4 내지 도 6은 유효 강도를 지닌 마이크로니들의 사진이다.

도 7 내지 도 10은 마이크로니들의 형상과 강도에 관한 관계를 설명하기 위한 도면이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0009] 이하, 첨부된 도면을 참조하여 본 발명의 바람직한 실시예들에 관하여 설명한다.

[0010] 도 1은 본 발명에 생분해성 마이크로니들을 제조방법을 설명하기 위한 도면이다.

[0011] 도 1을 참조하면, 본 실시예에 따른 마이크로니들 제조방법은 바닥층 형성단계와, 베이스구조층 형성단계와, 스팟팅 단계와, 접촉단계와, 인장 및 응고단계와, 절단단계를 포함한다.

[0012] 바닥층 형성단계에서는 도 1의 (a) 및 (b)에서와 같이, 제1기판(10)에 점성 물질(11)을 도포한 후 이를 건조(응고)하여 바닥층을 형성한다. 이때, 응고를 원활하게 하기 위하여 기판을 향해 송풍을 실시할 수 있다.

[0013] 여기서, 제1기판(10)은 평판 형상으로 형성되며, 그 소재로 특별하게 제한이 됨이 없다. 예를 들어, 폴리머, 유기화학 물질, 금속, 세라믹, 반도체 등의 물질로 기판이 제조될 수 있다. 다만, 의약용으로 사용되는 마이크로니들을 제작하는 경우에는, 인체에 유해하지 않는 소재로 제1기판(10)이 제조되는 것이 바람직하다.

[0014] 그리고, 점성물질은 기판 위에서 다양한 구조를 형성할 수 있도록 점성을 가지는 물질을 의미하며, "생체적합성 또는 생분해성 물질"인 것이 바람직하다. 여기서, "생체적합성 물질"이란 인체에 독성이 없고 화학적으로 불활성인 물질을 의미한다. 그리고, "생분해성 물질"은 생체 내에서 체액, 효소 또는 미생물 등에 의해서 분해될 수 있는 물질을 의미한다. 특히, 본 실시예의 경우 히알루론산(hyaluronic acid)이 점성물질로 이용된다.

[0015] 베이스구조층 형성단계에서는 도 1의 (c) 및 (d)에서와 같이, 바닥층 상의 서로 이격된 지점에 점성물질(12)을 스팟팅하고, 이를 응고시켜 베이스구조층(12)을 형성한다. 이때, 제2점성물질(12)의 응고를 원활하게 하기 위하여 송풍을 실시할 수 있다.

[0016] 스팟팅 단계에서는 도 1의 (e)와 같이, 베이스구조층(12) 위해 기능성 물질을 포함하는 점성조성물(13)을 디스펜서를 사용하여 스팟팅한다. 여기서, 점성조성물(13)은 앞서 설명한 점성물질과 기능성 물질을 혼합하여 이루어진다. 여기서, 기능성 물질이란 피부 내에 침투되어 약리효과와 같은 특정기능을 행하는 물질, 예를 들어 화학 약물, 단백질 의약, 펩타이드 의약, 유전자 치료용 핵산 분자 및 나노입자 미용성분(예컨대, 주름개선제, 피부노화 억제제 및 피부미백제) 등을 포함한다.

[0017] 접촉단계에서는 도 1의 (f)와 같이 제2기판(20)을 점성조성물(13)에 접촉시킨다. 이때, 제2기판(20)은 평판 형상으로 형성되며, 앞서 설명한 제1기판(10)과 동일한 소재로 이루어질 수 있다. 또한, 제2기판(20)에는 제1기판과 같이, 제3점성물질이 응고되어 형성된 바닥층(21)이 형성되어 있으며, 이 바닥층(21)이 점성조성물(13)에 접촉된다. 한편, 접촉단계에서 이용되는 제2기판의 제조과정, 즉 제2기판(20)에 바닥층(21)을 형성하는 과정은 사전에 미리 이루어지는 것이, 작업효율 면에서 더 바람직하다.

[0018] 인장 및 응고단계에서는 도 1의 (g)와 같이 제2기판(20)을 제1기판(10)에 대하여 이동(또는, 제1기판을 제2기판에 대하여 이동)시켜 점성조성물(13)을 인장시키고, 이 상태에서 도 1의 (h)와 같이 점성조성물(13)을 응고시킨다. 그리고, 인장 및 응고를 하는 과정에서 송풍을 실시하여 마이크로니들의 강도를 향상시킬 수 있다.

[0019] 절단단계에서는 도 1의 (i)와 같이, 점성조성물이 완전히 응고된 상태에서 제2기판(20)을 제1기판(10)에 대하여 빠르게 이동시켜 절단한다(반대로, 제1기판을 제2기판에 대하여 이동시킬 수도 있다). 한편, 이와 같이 레이저로 절단하거나 커팅기구 등을 이용하여 절단할 수도 있다.

[0020] 한편, 이와 같이 형성되는 마이크로니들의 형상 및 강도는 마이크로니들을 실질적으로 형성하는 점성물질, 즉 스팟팅 단계에서 이용되는 점성물질의 점성 및 농도와 밀접한 연관이 있다. 이하에서는, 이 점성물질의 농도 및 점도에 관하여 검토한다.

[0021] 본 발명에서 이용되는 점성물질은 히알루론산과 3차증류수를 혼합함으로써 제조된다. 이때, 히알루론산은 분자량이 8kDa, 29kDa, 39kDa, 155kDa, 260 kDa, 400kDa, 480kDa, 730kDa, 1170kDa, 1500kDa인 제품을 이용하여 실험을 진행하였다.

[0022] 먼저, 점도와 농도는 독립된 요소가 아니며, 농도가 증가됨에 따라 점도도 비례하여 증가하며, 동일 농도 시 분

자량이 클수록 점도가 높아진다.

[0023] 본 발명은 드로잉 리소그라피 기술(즉, 점성물질을 인장하는 방식)을 이용하기 때문에 점성용액의 적정 점도가 필요하다. 이에, 상기한 히알루론산 제품이 적정점도를 가지는지를 정성적으로 평가하였다.

[0024] 적정 점도란 일차적으로 점성용액을 밀폐된 용기에 넣고 중력에 의한 흐름을 평가(시간이 지남에 따라 유동성을 보임) 또는 금속막대로 점성용액을 접촉 후 일정 높이 들어올려 끊어지는 형상을 육안으로 관찰하여 적합하다고 판단 시, 디스펜서 기계에서 일정 압력에 따라 토출 되는 양을 측정(디스펜서 기계 : 무사시 ML5000Ⅶ, 토출압력 0.2 MPa 로 토출 시 토출양이 0.1㎕ 이상을 기록)함으로써 정성적으로 판단하였다.

[0025] 그리고, 제형화(응고) 된 마이크로니들이 피부에 유효하게 투과되기 위한 적정 강도를 지니기 위해선 점성용액의 적정 농도가 필요하다. 여기서, 적정강도에 대한 평가는 마이크로니들을 인체피부에 찌를 시 부러지거나 휘지 않음을 현미경 사진으로 분석함으로써 정성적으로 평가하였다.

[0026] 농도와 관련하여, 도 2에 나타난 바와 같이 점성용액의 농도(w/v)가 높을수록 제형화(응고) 된 마이크로니들의 강도는 증가되는데, 이는 제형화 방식이 송풍을 통해 수분을 증발시키는 것이므로 결국 최종적으로 남게 되는 산물은 히알루론산뿐이고, 동일한 부피에 히알루론산이 많이 용해되어 있을수록 건조 후 남게 되는 마이크로니들의 체적은 히알루론산 농도에 비례, 결국 최종 산물인 마이크로니들의 체적이 클수록 강도 또한 높아지기 때문이다.

[0027] 한편, 히알루론산의 분자량 및 농도를 변경해가면서 마이크로니들을 제조한 결과는 아래의 [표 1]과 같다. 이때, 적정 농도(concentration) 기준은 마이크로니들 제작에 적합하다고 판단되는 점도(viscosity) 및 강도(strength)를 정성적으로 평가하여 결정하였다.

표 1

[0028]

번호	분자량 (kDa)	적정 점도(5000~10000cps)를 갖는 농도(W/V)	용액 토출 및 제형화된 마이크로니들의 유효 강도 평가
1	8	없음	적정 점도(X), 유효 강도(X)
2	29	20~50%	적정 점도(0), 유효 강도(0)
3	39	15~45%	적정 점도(0), 유효 강도(0)
4	155	25~40%	적정 점도(0), 유효 강도(0)
5	260	8~10%	적정 점도(0), 유효 강도(X)
6	400	6.0~6.2%	적정 점도(0), 유효 강도(X)
7	480	5.8~6.0%	적정 점도(0), 유효 강도(X)
8	730	3.8~4.0%	적정 점도(0), 유효 강도(X)
9	1170	2.2~2.4%	적정 점도(0), 유효 강도(X)
10	1500	1.8~2.0%	적정 점도(0), 유효 강도(X)

[0029] [표 1 : 히알루론산 분자량 및 농도에 따른 마이크로니들 제형화 결과]

[0030] 표 1을 참조하면, 분자량 29~1500kDa의 경우 용액 토출에 적합한 점도를 갖는 점성용액 제조는 무리 없이 가능하나 유효 강도를 갖는 농도로 점성 용액 제조가 불가능함을 알 수 있다(이미 용액이 포화상태가 되어버림). 즉, 점도는 용액 토출을 위한 일차적인 필요조건이며, 용액의 농도가 일정수준 이상이 되어야 유효강도를 갖는 마이크로니들 제작이 가능하다.

[0031] 그리고, 히알루론산 분자량에 따라 다소 차이가 있겠지만 단일 분자량 점성용액의 경우 농도가 13% 이상이 되어야 유효강도를 지닌 마이크로니들 제작이 가능하다고 판단된다.

[0032] 결론적으로 적정점도를 갖는 점성용액으로 유효한 강도를 갖게끔 제작이 되는 경우는 상기 표의 2,3,4번에 해당된다.

[0033] 한편, 동일한 조성비의 점성용액이어도 마이크로니들 제작 방법에 따라 제형화된 산물의 형태는 달라진다. 예를 들면 송풍의 세기, 드로잉 속도 등의 제작법 상의 변수에 의해 마이크로니들의 형태(니들 전체길이, 상/하단부 직경, 종횡비)는 달라진다. 즉, 39kDa 20% 용액과 39kDa 45%용액을 같은 양 스팟팅하여 동일한 방법으로 제형화 시 산물의 형태는 다르지만, 각각의 용액을 제작방법을 달리하여 제형화하면 동일한 형태의 산물을 만들

수 있다.

[0034] 한편, 본 발명에서 마이크로니들을 직접적으로 형성하는 점성물질은 히알루론산이고, 그 분자량 및 농도는 위 표 2~4번의 범위를 가지는 것이 바람직하다. 하지만, 베이스 구조층 및 바닥층을 형성하는 점성물질은 마이크로니들을 직접적으로 형성하지 않기 때문에 그 종류 및 물성이 비교적 자유로울 수 있으며, 따라서 다양한 종류의 점성물질이 이용가능하다. 예를 들어, 히알루론산과 그의 염, 폴리비닐피롤리돈, 폴리비닐알코올, 셀룰로오스 폴리머(cellulose polymer), 덱스트란, 젤라틴, 글리세린, 폴리에틸렌글리콜, 폴리소르베이트, 프로필렌글리콜, 포비돈, 카보머(carbomer), 가티검(gum ghatti), 구아검, 글루코만난, 글루코사민, 담마검(dammer resin), 렌넷카제인(rennet casein), 로커스트콩검(locust bean gum), 미소섬유상셀룰로오스(microfibrillated cellulose), 사일리움씨드검(psyllium seed gum), 잔탄검, 아라비노갈락탄(arabino galactan), 아라비아검, 알긴산, 젤라틴, 젤란검(gellan gum), 카라기난, 카라야검(karaya gum), 커드란(curdlan), 키토산, 키틴, 타라검(tara gum), 타마린드검(tamarind gum), 트라가칸스검(tragacanth gum), 퍼셀레란(furcelleran), 펙틴(pectin) 또는 풀루란(pullulan)을 등이 이용될 수 있다.

[0035] 또한, 이 점성물질을 용해하는 용매는 특별하게 제한되지 않으며, 물, 탄소수 1-4의 무수 또는 함수 저급 알코올, 아세톤, 에틸 아세테이트, 클로로포름, 1,3-부틸렌글리콜, 헥산, 디에틸에테르 또는 부틸아세테이트가 용매로 이용될 수 있으며, 바람직하게는 물 또는 저급 알코올이고, 가장 바람직하게는 물이다.

[0036] 상술한 바와 같이, 본 실시예에 따른 히알루론산의 분자량 및 농도 범위를 사용하면 강도 및 형상이 최적화된 마이크로니들을 효율적으로 제조할 수 있다.

[0037] 그리고, 도 3에는 유효 강도(Fracture force : 0.058N) 이하를 지닌 마이크로니들의 사진이 나타나 있으며, 도 4 내지 도 6에는 유효 강도를 지닌 마이크로니들의 사진이 나타나 있다. 이를 통해 [표 1]의 3번 및 4번의 히알루론산을 이용하면 유효 강도를 지닌 마이크로니들을 제조할 수 있음을 확인할 수 있다.

[0038] 한편, 제작된 마이크로니들의 경우, 마이크로니들의 상단부에 압축력을 가하면서 마이크로니들이 파손될 때의 힘을 측정함으로써 그 강도를 측정한다. 하지만, 이와 같이 강도를 측정하고 나면 마이크로니들이 파손되어 사용할 수 없다는 문제점이 있다. 이에, 본 출원인은 마이크로니들의 형상으로 마이크로니들의 강도를 추정하는 방법에 관한 연구를 진행하였다.

[0039] 도 7 내지 도 10은 마이크로니들의 형상과 강도에 관한 관계를 설명하기 위한 도면이다.

[0040] 먼저, 히알루론산(분자량이 39kDa, 농도 23%)을 이용하여, 길이 200~250㎛, 상단부 직경 20~45㎛의 범위로 마이크로니들을 제조하였다. 그리고, 도 7, 도 8 및 도 9에 도시된 바와 같이, 제조된 3개의 마이크로니들에 대하여 강도를 측정하였다. 도 7 내지 도 9를 참조하면, 3개의 마이크로니들 모두 길이 200~250㎛, 상단부 직경 20~45㎛의 범위를 가지지만, 중앙 부분(즉, 상단과 하단 사이 부분)의 폭은 서로 상이함을 확인할 수 있다. 즉, 1번째 마이크로니들의 폭이 가장 두껍고, 3번째 마이크로니들의 폭이 가장 얇으며, 2번재 마이크로니들은 중간 정도의 폭을 가짐을 확인할 수 있다. 그리고, 이 3개의 마이크로니들에 대한 강도 측정 결과, 1번째 마이크로니들(도 7)은 0.371N에서 파손되었고, 2번째 마이크로니들(도 8)은 0.102N에서 파손되었으며, 3번째 마이크로니들(도 9)은 0.055N에서 파손되었다.

[0041] 그리고, 이로부터 마이크로니들의 형상(즉, 가운데 부분의 shape)에 따라 마이크로니들의 강도가 변경(가운데 부분이 두꺼울수록 강도가 증가함)됨을 확인할 수 있다. 즉, 도 10에 도시된 바와 같이, 마이크로니들의 상단부 직경과, 높이는 유사하더라도, 하단부의 직경에 따라 가운데 부분의 shape이 달라질 수 있으며, 이와 같이 마이크로니들의 형상(shape)에 따라 강도가 변경된다.

[0042] 따라서, 마이크로니들의 shape에 따른 강도를 반복적으로 측정하여 데이터를 확보하고, 이 데이터를 함수화 또는 프로그래밍하면, 각 마이크로니들의 강도를 직접 측정하지 않고도 마이크로니들의 강도를 추정할 수 있게 된다. 즉, 마이크로니들의 형상을 촬영 및 분석하고, 분석된 결과를 함수 또는 프로그램에 입력하면 마이크로니들의 예상강도를 추정할 수 있다.

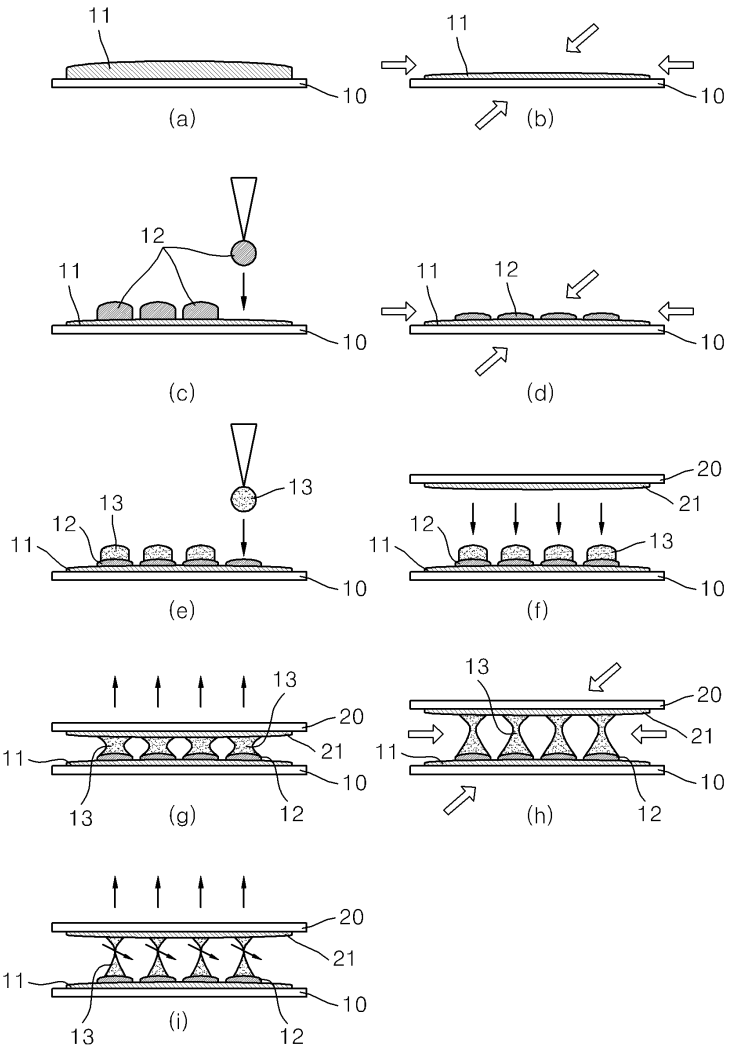
부호의 설명

[0043]

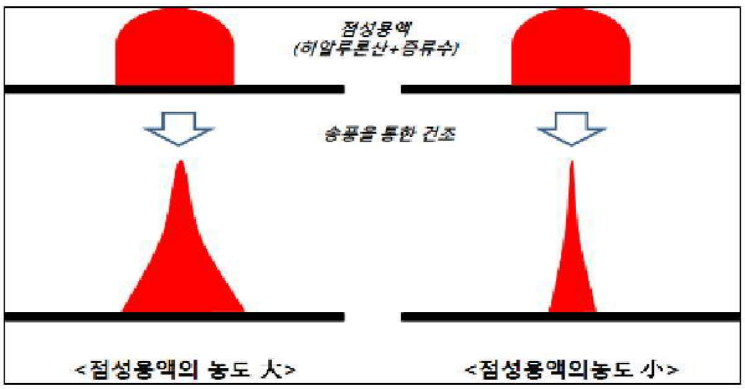
10...제1기판	11...바닥층
12...베이스구조층	13...점성조성물,구조부
20...제2기판	21...바닥층

도면

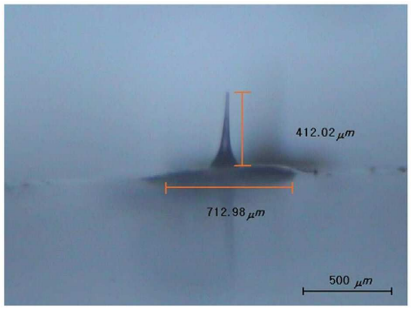
도면1


11
10
(a)
11
10
(b)
12
11
10
(c)
11
12
10
(d)
13
13
12
11
10
(e)
20
21
12
11
13
10
(f)
13
20
21
11
10
13
(g)
12
13
20
21
11
10
(h)
12
20
21
11
10
13
(i)
12

도면2

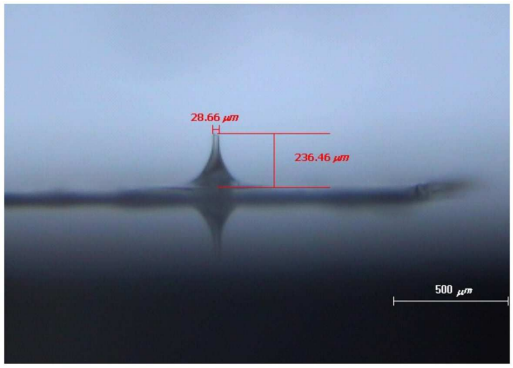

점성용액
(히알루론산+증류수)
송풍을 통한 건조
<점성용액의 농도 大>
<점성용액의농도 小>

도면3



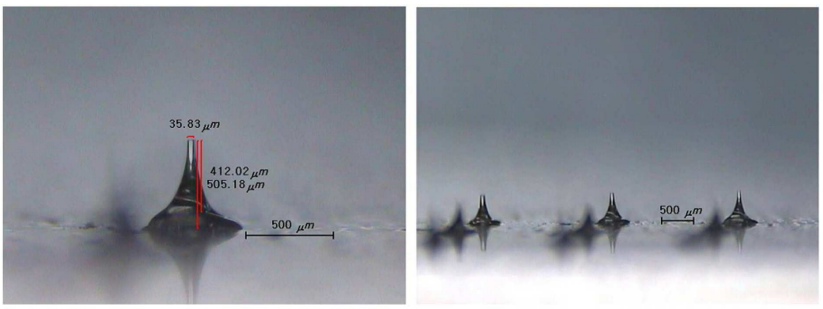
<유효강도 이하의 강도를 지닌 마이크로니들 사진>

도면4



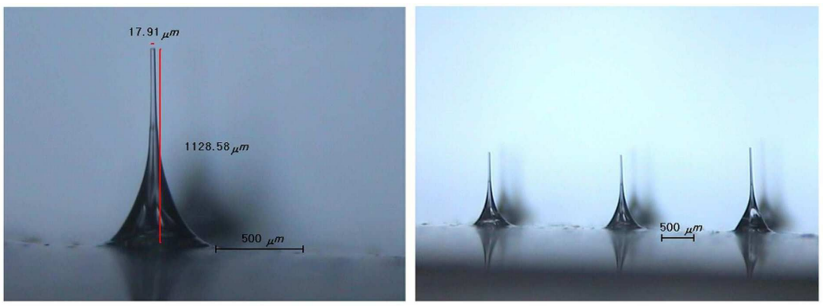
<39kDA 23%>

도면5



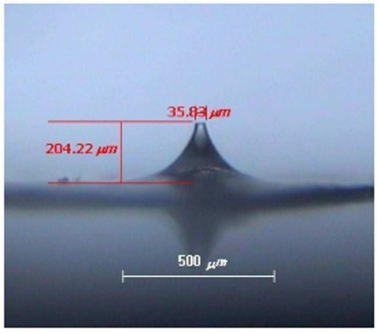
<155kDa 35%>

도면6

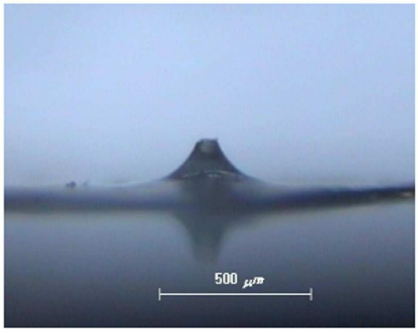


<155kDa 40%>

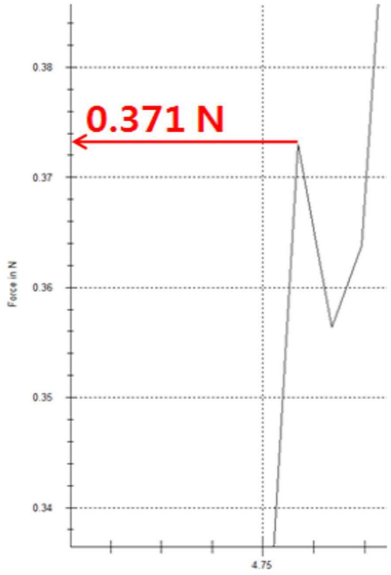
도면7



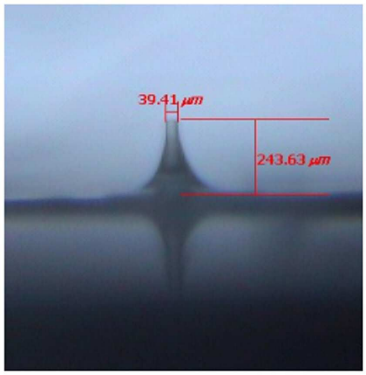
<강도 측정 전>



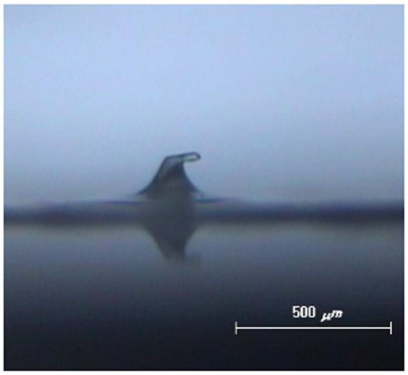
<강도 측정 후>



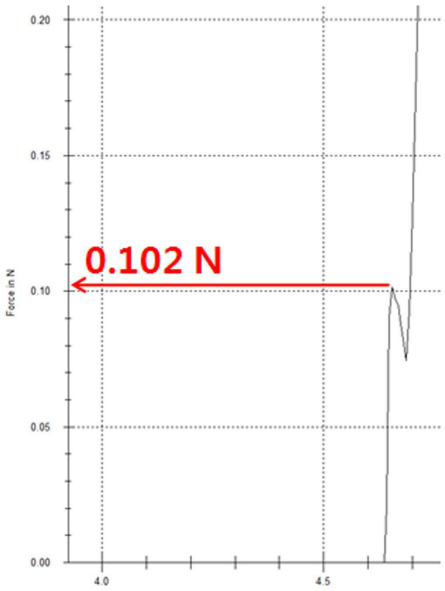
도면8



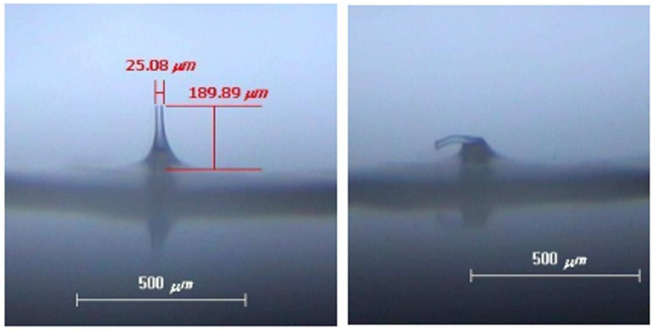
<강도 측정 전>



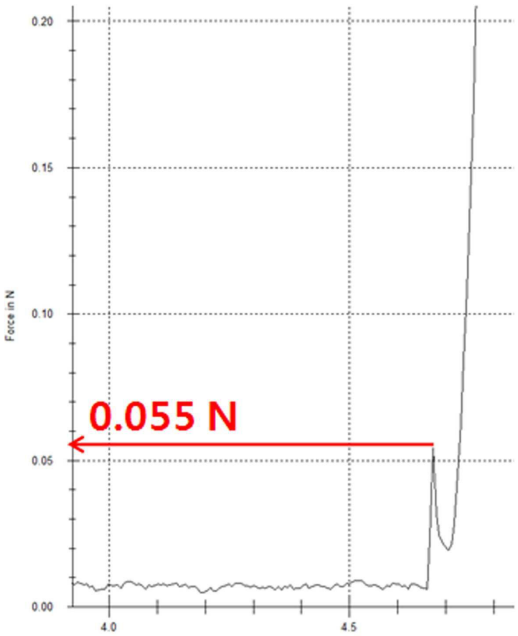
<강도 측정 후>



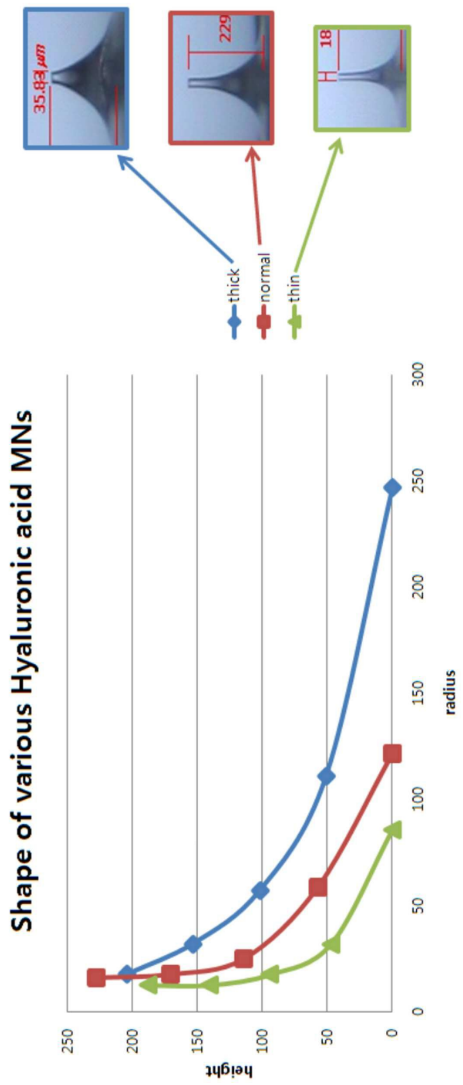
도면9



<강도 측정 전> <강도 측정 후>



도면10


35.83㎛
229
18
thick
normal
thin
Shape of various Hyaluronic acid MNs
height
radius
250
200
150
100
50
0
300
250
200
150
100
50
0