



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0104490
(43) 공개일자 2025년07월08일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

G01N 30/88 (2006.01) G01N 30/32 (2006.01)

G01N 30/64 (2006.01) G01N 30/74 (2006.01)

(52) CPC특허분류

G01N 30/88 (2020.05)

G01N 30/64 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2023-0196942

(22) 출원일자 2023년12월29일

심사청구일자 2023년12월29일

(71) 출원인

인하대학교 산학협력단

인천광역시 미추홀구 인하로 100(용현동, 인하대학교)

(72) 발명자

신화성

인천광역시 연수구 먼우금로 126, 210동 1201호(동춘동, 현대대림2차아파트)

이병만

인천광역시 미추홀구 참외전로 268, 105동 1201호(송의동, 스타디움 센트럴시티)

(74) 대리인

특허법인정진

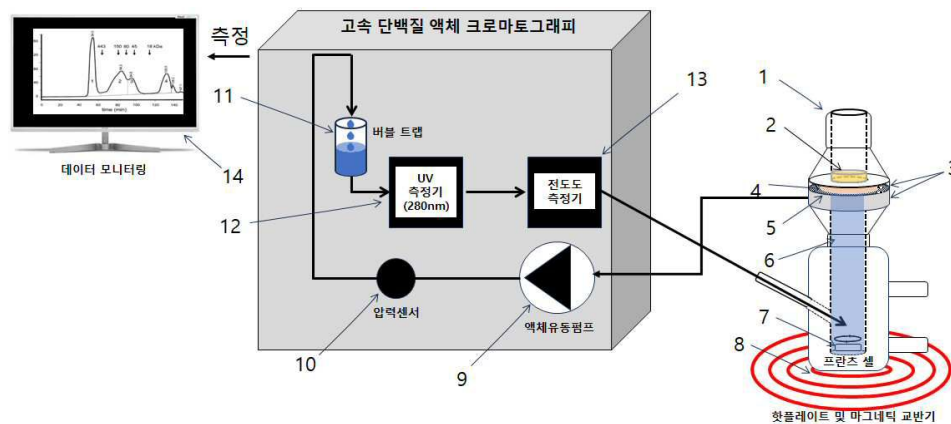
전체 청구항 수 : 총 5 항

(54) 발명의 명칭 실시간 피부 투과도 측정 장치

(57) 요약

본 발명은 실시간 피부 투과도 측정 장치에 관한 것으로, 프란츠 셀 및 고속 단백질 액체 크로마토그래피를 포함하고, 상기 프란츠 셀은 효능 물질이 주입되는 프란츠 셀 상부, 수밀성을 보장하기 위한 2개의 실리콘 가스켓, 그 위에 돼지 피부 또는 인공 피부가 장착되는 친수성 멤브레인, PBS 버퍼가 채워져 있는 프란츠 셀 저장소, 및 상기 저장소 내의 마그네틱 바를 포함하고, 상기 고속 단백질 액체 크로마토그래피는 액체 유동 펌프, 압력 센서, 버블 트랩, UV 측정기, 및 전도도 측정기를 포함한다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

G01N 30/74 (2013.01)

G01N 2030/326 (2013.01)

G01N 2030/645 (2013.01)

G01N 2030/8831 (2013.01)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	1415189011
과제번호	P0021579
부처명	산업통상자원부
과제관리(전문)기관명	한국산업기술진흥원
연구사업명	지역협력혁신성장사업
연구과제명	제주 천연자원 유래 기내 배양체 및 동물대체시험법을 활용한 더마코스메틱 제품 개발
기 여 율	1/1
과제수행기관명	인하대학교 산학협력단
연구기간	2022.05.01 ~ 2024.12.31

명세서

청구범위

청구항 1

실시간 피부 투과도 측정 장치로서,

프란츠 셀 및 고속 단백질 액체 크로마토그래피를 포함하고,

상기 프란츠 셀은 효능 물질이 주입되는 프란츠 셀 상부, 수밀성을 보장하기 위한 2개의 실리콘 가스켓, 그 위에 돼지 피부 또는 인공 피부가 장착되는 친수성 멤브레인, PBS 버퍼가 채워져 있는 프란츠 셀 저장소, 및 상기 저장소 내의 마그네틱 바를 포함하고,

상기 고속 단백질 액체 크로마토그래피는 액체 유동 펌프, 압력 센서, 버블 트랩, UV 측정기, 및 전도도 측정기를 포함하고,

상기 효능 물질에는 생물 계면 활성제가 포함되는, 실시간 피부 투과도 측정 장치.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

상기 고속 단백질 액체 크로마토그래피의 액체 유동 펌프는 상기 프란츠 셀의 친수성 멤브레인 밑에 연결되어 효능 물질이 피부를 통과하여 확산된 PBS 버퍼를 고속 단백질 액체 크로마토그래피 내로 유입시키는, 실시간 피부 투과도 측정 장치.

청구항 3

제 2 항에 있어서,

상기 압력 센서는 액체 유동 펌프에서 출력된 PBS 버퍼가 임의의 압력을 유지하는지를 확인하는, 실시간 피부 투과도 측정 장치.

청구항 4

제 3 항에 있어서,

상기 버블 트랩에서는 상기 친수성 멤브레인 하부에서 발생한 에어 버블을 자동적으로 제거하고,

상기 UV 측정기 및 전도도 측정기에서 상기 버블 트랩을 출력된 PBS 버퍼 내의 효능 물질의 농도가 측정되는, 실시간 피부 투과도 측정 장치.

청구항 5

제 4 항에 있어서,

상기 프란츠 셀은 핫플레이트 및 마그네틱 교반기 위에 배치되고,

상기 프란츠 셀 저장소 내의 마그네틱 바는 상기 마그네틱 교반기의 회전에 따라 자기장에 의하여 회전하여, PBS 버퍼를 교반하고,

상기 핫플레이트는 프란츠 셀 저장소 내의 PBS 버퍼가 일정한 온도를 유지하도록 열을 인가하고, 실시간 피부 투과도 측정 장치.

발명의 설명

기술 분야

본 발명은 약물 및 유효물질의 경피확산 시험을 수행하기 위한 장치 및 방법에 관한 것이다. 구체적으로, 본 발명은 고속 단백질 액체 크로마토그래피를 이용하여 경피확산 시험을 진행하기 위해 고안된 장치로서, 실시간으

[0001]

로 투과된 약물이나 유효물질의 농도를 측정하는 장치 및 방법에 관한 것이다.

배경 기술

- [0002] 피부로 약물을 흡수시켜서 투여하는 약물에 대한 경피흡수시험은 OECD 생체외 피부 흡수 시험 가이드라인(OECD guideline Test No. 428: Skin Absorption: In Vitro Method)에 따라 돼지피부 또는 인공피부를 사용하여 프란츠 셀에서 시험을 진행한다. 종래에 전자동 측정 시스템이 개발되어 있지만 시간 단위 샘플링만 가능하여 실시간으로 흡수를 통해 투과되는 물질이 양을 확인 할 수 없다. 그러나, 약물의 종류에 따라 피부에 흡수되는 투과량과 투과 소요시간을 세분화하여 정량적으로 측정해야 할 필요성이 있는 약물이 있다. 또한, 종래의 경피 흡수 시험 장치는 가장 짧은 간격을 지정하더라도 임의의 시간 단위 이하, 즉 실시간으로는 투과량의 확인이 불가능하다는 문제점이 있다.
- [0003] 종래의 경피 흡수 시험 방법에서, 예를 들어, 특허공개공보 제 10-2003-0086766호는 빛을 피부에 조사시 산란된 빛의 흡수 스펙트럼으로 생체내에서 실시간으로 피부의 약물 및 화장품제제의 투과도와 피부내 확산정도를 측정 할 수 있는 광학적 피부흡수 및 확산측정 시스템에 관한 것으로, 피부내 흡수도를 조직확산 반사광의 세기로 측정하는 특징을 개시한다.
- [0004] 또한, 특허공개공보 제10-2016-0009541호는 대상체 및 대상체의 피부의 접촉부위에서의 치료제의 경피 또는 경점막 전달을 동시에 측정 및 모니터링하기 위한 장치로서, 경피 센서 및 료제-함유 제제를 포함하고, 상기 제제는 센서 하우징부의 하부면이 피부에 접촉하도록 피부 접촉제를 포함하고 분리된 원주 모양의 접촉 패치는 수일 동안 접촉 부위에서 센서 및 이의 하우징부가 피부에 단단히 접촉되도록 구성되는 특징을 개시한다.

선행기술문헌

특허문헌

- [0005] (특허문헌 0001) 특허공개공보 제 10-2003-0086766호(2003.11.12.)
(특허문헌 0002) 특허공개공보 제10-2016-0009541호(2016.01.26.)

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0006] 본 발명의 실시예에 따르면, 본 발명은 실시간 피부 투과도 측정 장치 및 그 방법을 제공한다.

과제의 해결 수단

- [0007] 상기 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 고속 단백질 액체 크로마토그래피를 이용하여 실시간으로 경피흡수 농도를 확인이 가능한 장치 및 방법을 제공한다.
- [0008] 본 발명의 일 실시예는 프란츠 셀 및 고속 단백질 액체 크로마토그래피를 포함하고, 상기 프란츠 셀과 고속 단백질 액체 크로마토그래피는 멸균이 가능한 스테인레스판 및 실리콘 튜빙으로 연결되고, 친수성 멤브레인을 통과한 용액은 프란츠 셀의 저장소에 채워져 있는 PBS(phosphate buffered saline) 버퍼에 확산되고, PBS 버퍼는 상기 고속 단백질 액체 크로마토그래피 내에 포함되어 있는 액체 유동 펌프를 통해 고속 단백질 액체 크로마토그래피 내로 유입되고, UV 측정기 및 전도도 측정기를 지나서 다시 상기 프란츠 셀의 저장소로 되돌아 간다.

발명의 효과

- [0009] 본 발명의 일 실시예에 따르면, 값비싼 경피흡수 시스템 전용장비를 구비하지 않더라도 단백질 정제에 사용되는 고속 단백질 액체 크로마토그래피를 사용하여 경피흡수 시험 진행이 가능하다는 이점을 제공할 수 있다. 또한, 종래의 임의의 시간 간격의 측정이 아닌 실시간 경피 흡수량 측정이 가능함으로써 실제적으로 투과가 시작되는 시점과 경과시간에 따른 투과량의 변화 등을 실시간으로 확인이 가능하다. 또한, 본 발명은 고주파나 초음파의 효능검증과 같이 피부에 직접 조사하고 단시간에 효과가 검증되어야 하는 시험에 적용 가능하다. 또한, 살아있는 피부조직이나 인공피부에서 약물에 대한 효능 검증을 위해 배양기 안에 프란츠 셀을 설치하여 시험이 가능하며, 이를 통해 살아있는 조직에서 약물의 투과량과 약물의 효능에 의해 발현되는 총단백질 발현량 확인이 가능

하다.

도면의 간단한 설명

- [0010] 도 1은 본 발명에 따른 실시간 피부 투과도 측정 장치의 일 실시예를 도시한다.
- 도 2는 본 발명에 따른 실시간 피부 투과도 측정 장치의 일부 확대도를 도시한다.
- 도 3는 본 발명에 따른 실시간 피부 투과도 측정 장치의 실제 구현 예를 도시한다.
- 도 4는 단백질 농도별 UV 측정기의 측정값을 도시한다.
- 도 5는 생물 계면 활성제를 부가하거나 또는 생물 계면 활성제를 부가하지 않은 상태에서 효능 물질에 대한 돼지 피부의 투과도를 측정한 결과를 도시한다.
- 도 6은 생물 계면 활성제를 부가한 상태에서 효능 물질에 대한 돼지 피부 및 인공 피부의 투과도를 측정한 결과를 도시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0011] 이하, 도면을 참조한 본 발명의 설명은 특정한 실시 형태에 대해 한정되지 않으며, 다양한 변환을 가할 수 있고 여러 가지 실시예를 가질 수 있다. 또한, 이하에서 설명하는 내용은 본 발명의 사상 및 기술 범위에 포함되는 모든 변환, 균등물 내지 대체물을 포함하는 것으로 이해되어야 한다.
- [0012] 이하의 설명에서 제1, 제2 등의 용어는 다양한 구성요소들을 설명하는데 사용 되는 용어로서, 그 자체에 의미가 한정되지 아니하며, 하나의 구성요소를 다른 구성요소로부터 구별하는 목적으로만 사용된다.
- [0013] 본 명세서 전체 걸쳐 사용되는 동일한 참조 번호는 동일한 구성요소를 나타낸다.
- [0014] 본 발명에서 사용되는 단수의 표현은 문맥상 명백하게 다르게 뜻하지 않는 한, 복수의 표현을 포함한다. 또한, 이하에서 기재되는 “포함하다”, “구비하다” 또는 “가지다” 등의 용어는 명세서상에 기재된 특징, 숫자, 단계, 동작, 구성요소, 부품 또는 이들을 조합한 것들의 존재 또는 부가 가능성을 미리 배제하지 않는 것으로 이해되어야 한다.
- [0015] 다르게 정의되지 않는 한, 기술적이거나 과학적인 용어를 포함해서 여기서 사용되는 모든 용어들은 본 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자에 의해 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖고 있다. 일반적으로 사용되는 사전에 정의되어 있는 것과 같은 용어들은 관련 기술의 문맥 상 갖는 의미와 일치하는 의미를 갖는 것으로 해석되어야 하며, 본 출원에서 명백하게 정의하지 않는 한, 이상적이거나 과도하게 형식적인 의미로 해석되지 않는다.
- [0016] 또한, 첨부 도면을 참조하여 설명함에 있어, 도면 부호에 관계없이 동일한 구성 요소는 동일한 참조 부호를 부여하고 이에 대한 중복되는 설명은 생략하기로 한다. 본 발명을 설명함에 있어서 관련된 공지 기술에 대한 구체적인 설명이 본 발명의 요지를 불필요하게 흐릴 수 있다고 판단되는 경우 그 상세한 설명을 생략한다.
- [0017] 본 발명은 실시간 피부 투과도 측정 장치에 관한 것으로, 프란츠 셀 및 고속 단백질 액체 크로마토그래피를 포함하고, 상기 프란츠 셀은 효능 물질이 주입되는 프란츠 셀 상부, 수밀성을 보장하기 위한 2개의 실리콘 가스켓, 그 위에 돼지 피부 또는 인공 피부가 장착되는 친수성 멤브레인, PBS 버퍼가 채워져 있는 프란츠 셀 저장소, 및 상기 저장소 내의 마그네틱 바를 포함하고, 상기 고속 단백질 액체 크로마토그래피는 액체 유동 펌프, 압력 센서, 버블 트랩, UV 측정기, 및 전도도 측정기를 포함하고, 상기 효능 물질에는 생물 계면 활성제가 포함된다. 또한, 상기 고속 단백질 액체 크로마토그래피의 액체 유동 펌프는 상기 프란츠 셀의 친수성 멤브레인 밑에 연결되어 효능 물질이 피부를 통과하여 확산된 PBS 버퍼를 고속 단백질 액체 크로마토그래피 내로 유입시킨다. 또한, 상기 압력 센서는 액체 유동 펌프에서 출력된 PBS 버퍼가 임의의 압력을 유지하는지를 확인한다. 또한, 상기 버블 트랩에서는 상기 친수성 멤브레인에서 발생한 에어 버블을 자동적으로 제거하고, 상기 UV 측정기 및 전도도 측정기에서 상기 버블 트랩에서 출력된 PBS 버퍼 내의 효능 물질의 농도가 측정된다. 또한, 상기 프란츠 셀은 핫플레이트 및 마그네틱 교반기 위에 배치되고, 상기 프란츠 셀 저장소 내의 마그네틱 바는 상기 마그네틱 교반기의 회전에 따라 자기장에 의하여 회전하여, PBS 버퍼를 교반하고, 상기 핫플레이트는 프란츠 셀 저장소 내의 PBS 버퍼가 일정한 온도를 유지하도록 열을 인가한다.
- [0018] 이하, 본 발명의 실시 예를 첨부한 도면을 참조하여 상세히 설명하기로 한다.

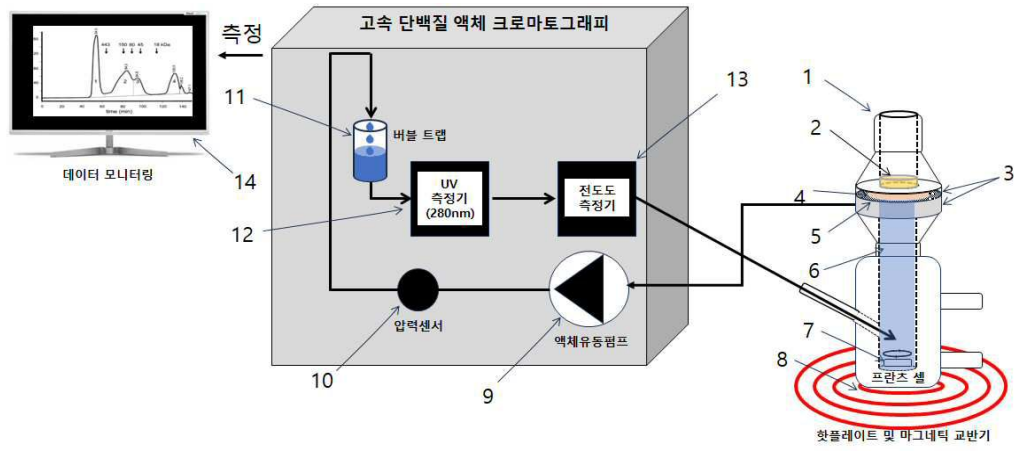
- [0019] 도 1은 본 발명에 따른 실시간 피부 투과도 측정 장치의 일 실시예를 도시한다. 본 발명은 프란츠 셀 및 고속 단백질 액체 크로마토그래피를 포함하고, 상기 프란츠 셀은 효능 물질이 주입되는 프란츠 셀 상부, 수밀성을 보장하기 위한 2개의 실리콘 가스켓, 그 위에 돼지 피부 또는 인공 피부가 장착되는 친수성 멤브레인, PBS 버퍼가 채워져 있는 프란츠 셀 저장소, 및 상기 저장소 내의 마그네틱 바를 포함하고, 상기 프란츠 셀은 핫플레이트 및 마그네틱 교반기 위에 배치되고, 상기 고속 단백질 액체 크로마토그래피는 액체 유동 펌프, 압력 센서, 버블 트랩, UV 측정기, 및 전도도 측정기를 포함한다. 상기 2개의 실리콘 가스켓 중 하부의 실리콘 가스켓은 니들을 꽂았을 때 수밀성을 보장하고, 2개의 실리콘 가스켓 중 상부의 실리콘 가스켓은 고정 클램프를 사용할 때 수밀성을 보장한다. 상기 고속 단백질 액체 크로마토그래피의 액체 유동 펌프는 상기 프란츠 셀의 친수성 멤브레인 밑에 연결되어 효능 물질이 피부를 통과하여 확산된 PBS 버퍼를 고속 단백질 액체 크로마토그래피 내로 유입시킨다. 또한, 상기 압력 센서는 액체 유동 펌프에서 출력된 PBS 버퍼가 임의의 압력을 유지하는지를 확인한다. 상기 압력 센서를 통과한 액체는 버블 트랩으로 인가된다. 이후에 UV 측정기 및 전도도 측정기를 지나 다시 상기 프란츠 셀 저장소로 되돌아 간다. 프란츠 셀 저장소 내의 마그네틱 바는 회전하여 PBS 버퍼를 교반하며, 프란츠 셀 아래의 마그네틱 교반기의 회전에 따라 자기장에 의하여 회전한다. 상기 마그네틱 교반기의 회전 속도는 600 rpm일 수 있다. 또한, 핫플레이트는 프란츠 셀 저장소 내의 PBS 버퍼가 일정한 온도를 유지하도록 열, 예를 들어, 32 °C의 열을 인가한다.
- [0020] 도 2는 본 발명에 따른 실시간 피부 투과도 측정 장치의 일부 확대도를 도시한다. 도 2에 도시된 바와 같이 버블 트랩에서는 친수성 멤브레인 하부에서 발생한 에어 버블을 자동적으로 제거한다. 버블 트랩에는 프란츠 셀 저장소에 채워져 있는 PBS 버퍼와 동일한 액체가 채워져 있다. 또한, 액체 유동 펌프에 연결되는 스테인레스판은 친수성 멤브레인 바로 밑의 프란츠 셀 저장소의 상부에 연결된다.
- [0021] 도 4는 단백질 농도별 UV 측정기의 측정값을 도시한다. 도 4는 단백질 농도를 0% 내지 100%로 10% 단위로 순차적으로 변경하면서 본 발명에서 사용된 UV 측정기 및 전도도 측정기를 사용하여 단백질 농도를 측정한 결과를 도시한다. 도 4에 따르면, 본 발명의 UV 측정기 및 전도도 측정기가 임의로 변경된 단백질 농도를 약간의 시간 지연을 두고 정확하게 측정함을 알 수 있다.
- [0022] 도 5는 생물 계면 활성제를 추가하거나 또는 생물 계면 활성제를 추가하지 않은 상태에서 효능 물질에 대한 돼지 피부의 투과도를 측정한 결과를 도시한다. 도 5에 따르면, 효능 물질에 생물 계면 활성제를 추가한 경우, 16시간 이후에 돼지 피부를 효능 물질이 잘 통과함을 알 수 있다. 본 발명에서 사용된 생물 계면 활성제는 바실러스 셉틸리스 유래 생물 계면 활성제로서, 제주도의 멧계갯갈에서 순수분리한 바실러스 셉틸리스 균주를 MSM2배지에서 배양 후 회수한 배양액을 원신분리(10000g, 1시간)하여 상등액만 분리 후 생물 계면 활성제로 사용하였다.
- [0023] 도 6은 생물 계면 활성제를 추가한 상태에서 효능 물질에 대한 돼지 피부 및 인공 피부가 투과도를 실시간으로 측정한 결과를 도시한다. 시간의 경과에 따라서 인공 피부는 일정한 양의 효능 물질이 지속적으로 투과함을 알 수 있고, 돼지 피부의 경우 16시간 이후에 효능 물질이 투과함을 알 수 있다.
- [0024] 이상으로 첨부된 도면을 참조하여 본 발명의 실시예를 설명하였으나, 본 발명이 속하는 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자는 본 발명의 기술적 사상이나 필수적인 특징을 변경하지 않고 다른 구체적인 형태로 실시할 수 있다는 것을 이해할 수 있을 것이다. 따라서 이상에서 기술한 실시예는 단지 본 발명을 설명하기 위한 예시적인 것일 뿐, 한정적인 것은 아닌 것으로 이해된다.

부호의 설명

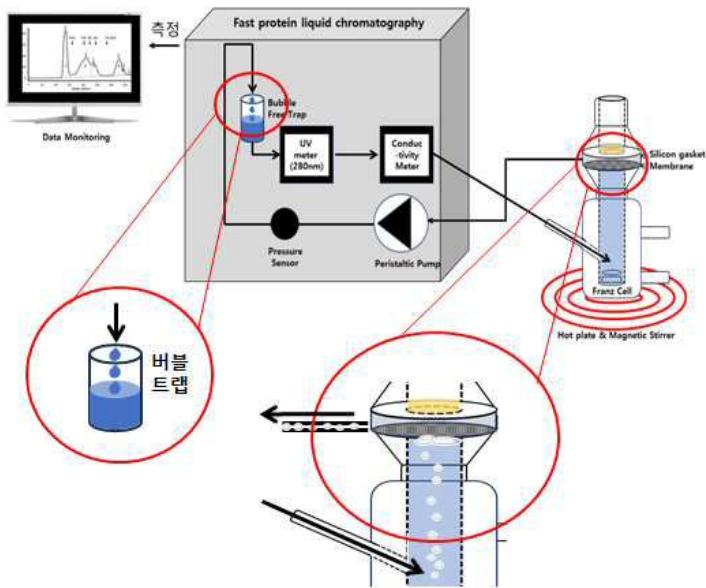
- [0025] 1: 프란츠 셀 상부 2: 효능 물질
3: 실리콘 가스켓 4: 돼지 피부 또는 인공 피부
5: 친수성 멤브레인 6: 프란츠 셀 저장소
7: 마그네틱 바 8: 핫플레이트 및 마그네틱 교반기
9: 액체 유동 펌프 10: 압력 센서
11: 버블 트랩 12: UV 측정기
13: 전도도 측정기 14: 데이터 수집용 컴퓨터

도면

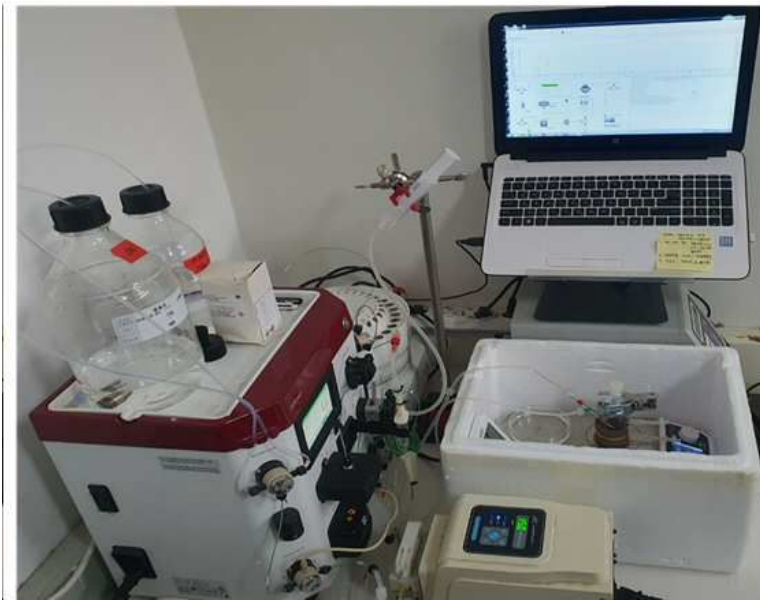
도면1



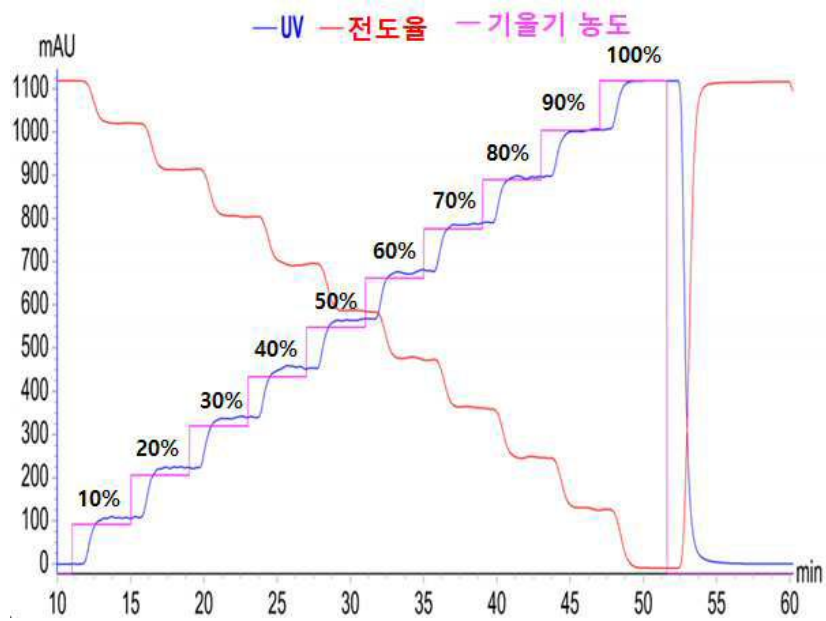
도면2



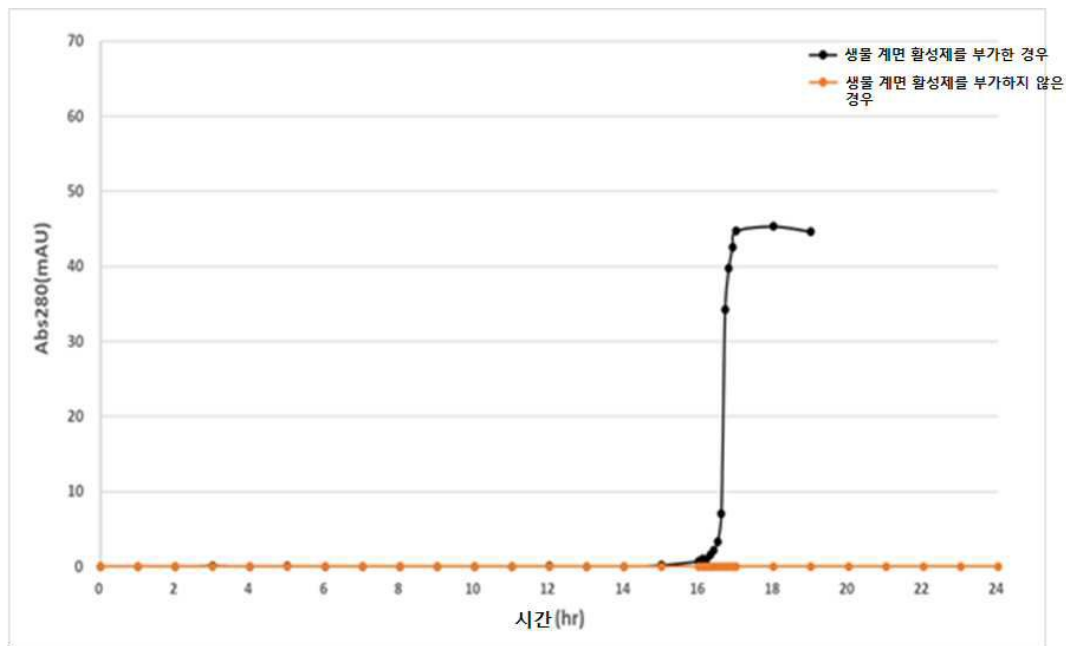
도면3



도면4



도면5



도면6

