



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2013년01월18일  
(11) 등록번호 10-1224257  
(24) 등록일자 2013년01월14일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
*A61M 37/00* (2006.01)  
(21) 출원번호 10-2007-7013490  
(22) 출원일자(국제) 2005년11월18일  
    심사청구일자 2010년11월02일  
(85) 번역문제출일자 2007년06월15일  
(65) 공개번호 10-2007-0086221  
(43) 공개일자 2007년08월27일  
(86) 국제출원번호 PCT/US2005/041858  
(87) 국제공개번호 WO 2006/055799  
    국제공개일자 2006년05월26일  
(30) 우선권주장  
    60/629,209 2004년11월18일 미국(US)  
(56) 선행기술조사문헌  
    JP2003507873 A  
    KR1020040020889 A  
    US20020132054 A1

전체 청구항 수 : 총 7 항

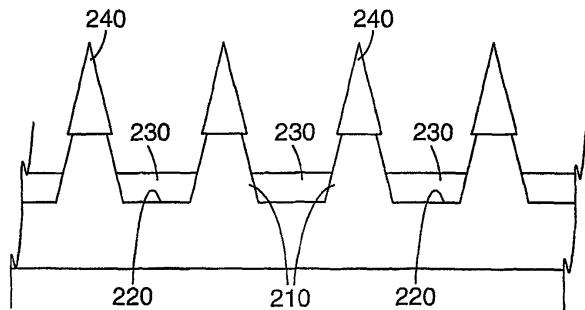
심사관 : 서대종

(54) 발명의 명칭 마이크로니들 어레이를 코팅하기 위한 마스킹 방법

**(57) 요 약**

기판 및 적어도 하나의 니들을 갖는 마이크로니들 어레이를 제공하고; 제거가능한 마스킹층을 마이크로니들 어레이 상에, 기판이 마스킹층에 의해 적어도 부분적으로 덮이고 적어도 하나의 니들이 적어도 부분적으로 노출되어 남도록 제공하고; 코팅 물질을 마이크로니들 어레이의 노출된 부분의 적어도 일부에 도포하는 것을 포함하는, 마이크로니들 어레이를 코팅하는 방법을 개시한다.

**대 표 도** - 도3D



(72) 발명자

왈터, 제임스, 티.

미국 55133-3427 미네소타주 세인트 폴 포스트 오  
피스 박스33427쓰리엠 센터 내

래더-데븐스, 제니퍼, 이.

미국 55133-3427 미네소타주 세인트 폴 포스트 오  
피스 박스33427쓰리엠 센터 내

듀안, 다니엘, 씨.

미국 55133-3427 미네소타주 세인트 폴 포스트 오  
피스 박스33427쓰리엠 센터 내

---

데이비드, 모세스, 엠.

미국 55133-3427 미네소타주 세인트 폴 포스트 오  
피스 박스33427쓰리엠 센터 내

최, 혜옥

미국 55133-3427 미네소타주 세인트 폴 포스트 오  
피스 박스33427쓰리엠 센터 내

## 특허청구의 범위

### 청구항 1

기판 및 적어도 하나의 니들을 갖는 마이크로니들 어레이를 제공하고;  
 제거가능한 마스킹층을, 기판이 마스킹층에 의해 적어도 부분적으로 덮이고 적어도 하나의 니들이 적어도 부분적으로 노출된 상태로 유지되도록 마이크로니들 어레이 상에 제공하고;  
 코팅 물질을 마이크로니들 어레이의 노출된 부분의 적어도 일부에 도포하는 것을 포함하며,  
 마스킹층이 액체이거나;  
 마스킹층이 액체로 전환될 수 있는 고체 또는 반고체인  
 마이크로니들 어레이를 코팅하는 방법.

### 청구항 2

제1항에 있어서, 코팅 물질은 담체 액체를 포함하는 코팅 용액으로부터 도포되며, 담체 액체를 증발시켜 건조된 코팅을 제공하는 단계를 더 포함하는 방법.

### 청구항 3

제2항에 있어서, 마스킹층 액체의 휘발성이 담체 액체의 휘발성보다 더 낮은 것인 방법.

### 청구항 4

제2항에 있어서, 담체 액체가 마스킹층 액체와 실질적으로 비혼화성인 방법.

### 청구항 5

제1항에 있어서, 마스킹층 액체가 플루오르화 액체인 방법.

### 청구항 6

제1항에 있어서, 마스킹층이 액체로 전환될 수 있는 고체 또는 반고체이고, 임의로 마스킹층의 전환에 온도, 전기장 또는 pH의 변화에 의해 유발되는 방법.

### 청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 마이크로니들 어레이 상에 제거가능한 마스킹층을 제공하는 단계 전에 고체 코팅이 마이크로니들의 표면의 적어도 일부 상에 제공되고, 고체 코팅이 폴리비닐피롤리돈, 폴리비닐알콜, 시트르산칼륨 또는 다이아몬드 유사 유리를 포함하는 것인 방법.

### 청구항 8

삭제

### 청구항 9

삭제

### 청구항 10

삭제

### 청구항 11

삭제

### 청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

## 명세서

### [0001] 관련 출원의 교차 참조

본원은 전문을 본원에 참고로 포함하는 2004년 11월 18일자 출원된 미국 가출원 60/629,209에 관한 우선권을 주장한다.

## 기술 분야

본 발명은 마이크로니들 어레이 (microneedle array)를 코팅하는 방법에 관한 것이다.

## 배경 기술

승인된 화학적 증강제를 사용하더라도 증명된 치료 유용성을 갖는 분자의 제한된 수만이 피부를 통해 전달될 수 있다. 피부를 통한 물질 수송에 대한 주요 장벽은 각질층 (피부의 최외층)이다.

비교적 작은 구조체 (때때로 마이크로니들 또는 마이크로핀 (micro-pin)으로 칭함)의 어레이를 포함하는 장치가 피부 및 다른 표면을 통한 치료제 및 다른 물질의 전달과 관련하여 사용하기 위해 개시되었다. 상기 장치는 대개 치료제 및 다른 물질이 각질층을 통해 아래 조직 내로 통과할 수 있도록 각질층을 뚫기 위해 피부에 대해 눌러진다.

유체 저장기 및 그를 통해 치료 물질이 피부에 전달될 수 있는 도관 (conduit)을 갖는 마이크로니들 장치가 제안되었지만, 상기 시스템은 유체 유동을 위해 신뢰할만하게 사용될 수 있는 매우 미세한 채널을 제조하는 능력과 같은 많은 어려움이 남아있다.

마이크로니들 어레이의 표면 상에 건조된 코팅을 갖는 마이크로니들 장치는 유체 저장기 장치에 비해 바람직한 특징을 갖는다. 상기 장치는 일반적으로 더 단순하고, 마이크로니들 장치 내의 매우 미세한 채널을 통한 유체 유동의 신뢰가능한 제어를 제공할 필요 없이 치료 물질을 피부 내로 직접 주입할 수 있다.

<발명의 개요>

마이크로니들 어레이 상의 하나 이상의 목적하는 위치에 일관된 코팅을 제공하는 능력은 건조된 코팅을 갖는 마이크로니들 장치에 대한 중요한 특징이다. 전체적으로 평평한 표면 상에 건조된 코팅을 제공하기 위한 수많은 방법이 잘 공지되어 있지만, 마이크로니들 어레이의 코팅은 임의의 어레이 디자인에 고유한 높은 표면 불규칙성 때문에 이에 대한 해결책을 필요로 한다.

본 발명에 이르러, 코팅 유체의 건조 속도 및 코팅의 위치는 마이크로니들 어레이의 기판을 마스킹함으로써 조정되고 제어될 수 있는 것으로 밝혀졌다.

본 발명은 특히 기판 및 적어도 하나의 니들을 갖는 마이크로니들 어레이를 제공하고, 제거가능한 마스킹층을 마이크로니들 어레이 상에, 기판이 마스킹층에 의해 적어도 부분적으로 덮이고 적어도 하나의 니들이 적어도 부분적으로 노출되어 남도록 제공하고, 코팅 물질을 마이크로니들 어레이의 노출된 부분의 적어도 일부에 도포하는 것을 포함하는, 마이크로니들 어레이를 코팅하는 방법을 제공한다.

본 발명은 상세한 설명과 첨부된 청구의 범위를 포함하는 본원의 나머지를 고려하여 당업자에 의해 더욱 이해될 것이다.

본원에서 사용되는 특정 용어는 아래 설명된 의미를 갖는 것으로 이해될 것이다.

"어레이"는 피부를 통한 또는 피부로의 치료제의 경피 전달 또는 유체의 샘플링을 용이하게 하도록 각질층을 뚫을 수 있는 하나 이상의 구조체를 포함하는 본원에 설명된 의료 장치를 의미한다.

"미세구조체 (microstructure)," "마이크로니들" 또는 "마이크로어레이"는 피부를 통한 치료제의 경피 전달 또는 유체의 샘플링을 용이하게 하도록 각질층을 뚫을 수 있는 어레이와 관련된 특수한 미시적 구조체를 의미한다. 예로서, 미세구조체는 바늘 또는 바늘 유사 구조체와 각질층을 뚫을 수 있는 다른 구조체를 포함할 수 있다.

본 발명의 특징 및 잇점은 바람직한 실시태양의 상세한 설명 및 첨부된 청구의 범위를 고려하여 이해될 것이다. 본 발명의 상기 및 다른 특징과 잇점을 본 발명의 다양한 예시적인 실시태양과 함께 아래 설명할 수 있다. 상

기 본 발명의 개요는 본 발명의 각각의 개시된 실시태양 또는 모든 실행을 설명하는 것으로 의도되지 않는다. 하기 도면 및 상세한 설명은 설명적인 실시태양을 보다 구체적으로 예시한다.

### 발명의 상세한 설명

[0030]

본 발명의 방법의 한 실시태양을 도 1 내지 도 3에 도시한다. 도 1은 기판 (220) 및 기판 (220)으로부터 둘출하는 마이크로니들 (210)을 갖는 비코팅된 마이크로니들 어레이 (200)을 도시한 것이다. 마스킹 액체 (230)이 마이크로니들 어레이 (200)에 도포되어 (도 2에 도시된 바와 같이), 기판 (220)을 코팅한다. 이어서, 코팅 유체 (235)가 도포된다 (도 3A에 도시된 바와 같이). 코팅 유체 (235)는 바람직하게는 마스킹 액체 (230)을 혼란시키지 않도록 도포된다. 코팅 유체 (235)는 바람직하게는 마스킹 액체 (230) 상에 별개의 층을 형성한다. 도 3B에 도시된 바와 같이, 코팅 유체는 부분적으로 증발된다. 도 3C에 도시된 바와 같이, 코팅 유체는 완전히 증발되어 마이크로니들의 텁 (210) 상에 건조된 코팅 (240)을 남긴다. 도 3D에 도시된 바와 같이, 마스킹 액체 (230)은 부분적으로 증발된다. 도 3E에 도시된 바와 같이, 마스킹 액체 (230)은 완전히 증발된다.

[0031]

상기 설명된 증발 순서는 그와 같이 구분되는 단계식 방식으로 일어날 필요가 없음을 이해해야 한다. 즉, 코팅 유체 및 마스킹 액체는 모두 동시에 증발될 수 있어서, 모든 코팅 유체가 증발되기 전에 마스킹 액체의 수준이 도 3B에 도시된 바와 같이 떨어질 수 있다. 마찬가지로, 도 3E에 도시된 건조된 코팅은 임의의 많은 상이한 형상을 취할 수 있다. 도시된 바와 같이, 이는 각각의 마이크로니들의 상부 부분 상의 얇은 층상 코팅일 수 있지만, 또한 텁 상에 보다 많은 물방울 형상을 형성할 수 있거나 마이크로니들의 하부 부분을 또한 부분적으로 코팅할 수 있다. 건조된 코팅의 위치를 조정하기 위해 마스킹 액체 및 코팅 유체의 증발 및(또는) 혼합의 상대 속도를 조정하는 것이 바람직할 수 있다. 건조된 코팅의 일부는 또한 기판 상에 침적될 수 있다.

[0032]

마스킹 액체는 도 2에 도시된 바와 같이 기판을 균일하게 덮을 필요가 없고, 대신 도 4에 도시된 바와 같이 표면 장력 효과 때문에 메니스커스 (meniscus)를 형성할 수 있다. 상기 메니스커스는 오목한 형상으로 도시되지만, 또한 볼록한 형상일 수도 있다. 메니스커스의 형상은 마스킹 액체의 종류, 기판 및 마이크로니들의 물질의 종류, 마이크로니들의 크기, 마이크로니들 사이의 간격, 및 기판 및(또는) 마이크로니들의 임의의 표면 처리를 포함한 많은 인자에 의해 조정될 수 있다.

[0033]

한 실시태양에서 (도시하지 않음), 마스킹 액체는 초기에 모든 마이크로니들을 덮도록 도포될 수 있다. 이어서, 마스킹 액체는 코팅 물질을 도포시킬 마이크로니들을 부분적으로 노출시키기 위해 부분적으로 증발하거나 달리 부분적으로 제거될 수 있다. 코팅 물질은 마이크로니들이 노출된 후 후속적으로 도포될 수 있거나, 코팅 물질은 마스킹 액체가 여전히 마이크로니들을 완전히 덮고 있는 동안 마스킹 액체의 상단 상에 도포될 수 있다. 마스킹 액체가 제거되어 어레이를 노출시킬 때, 코팅 물질은 마이크로니들 어레이의 노출된 부분에 후속적으로 도포된다.

[0034]

선택된 마스킹 액체의 종류는 넓게 변할 수 있고, 기판 및 마이크로니들의 물질의 종류, 마이크로니들의 크기, 마이크로니들 사이의 간격, 기판 및(또는) 마이크로니들의 임의의 표면 처리, 코팅 유체의 종류, 코팅 유체 내에 함유된 임의의 치료제, 및 건조-코팅된 마이크로니들 어레이가 의도되는 용도를 포함한 많은 인자에 의존할 수 있다.

[0035]

한 측면에서, 마스킹층 액체의 밀도는 코팅 용액의 밀도보다 더 높다. 마이크로니들 어레이는 대개 기판은 아래로부터 지지되고 코팅 유체는 위로부터 도포되는 배향으로 놓일 것이다. 이 경우에, 마스킹층 액체의 보다 높은 밀도는 마스킹 액체 및 코팅 용액의 혼합을 방지하거나 최소화하는 것을 도울 수 있다. 한 측면에서, 마스킹 액체는 코팅 유체와 실질적으로 비혼화성이다. "실질적으로 비혼화성"은 마스킹 액체 및 코팅 유체가 완전히 비혼화성일 필요는 없지만, 어느 하나의 다른 하나 중의 상대적인 용해도가 비교적 작고 무의미한 것으로 이해해야 하고, 예를 들어 코팅 유체 중의 마스킹 액체의 용해도 (또는 그 반대)는 약 5 중량% 미만, 바람직하게는 약 1 중량% 미만일 수 있다. 한 측면에서, 코팅 유체 내에 함유된 하나 이상의 용질은 마스킹 액체 내에 실질적으로 불용성이다. "실질적으로 불용성"은 하나 이상의 용질이 완전히 불용성일 필요는 없지만, 하나 이상의 용질의 용해도가 비교적 작고 무의미한 것으로 이해해야 하고, 예를 들어, 마스킹 액체 중의 코팅 유체 용질의 용해도는 코팅 유체 중의 용질의 용해도의 10% 미만, 바람직하게는 1% 미만일 것이다.

[0036]

한 측면에서, 마스킹 액체는 바람직하게는 증기압이 코팅 유체의 증기압보다 더 낮다. 즉, 마스킹층 액체의 휘발성이 코팅 유체의 휘발성보다 더 낮다. 이것은 마스킹 액체가 증발하기 전에 코팅 유체가 실질적으로 증발하는 것을 도울 수 있다. 한 실시태양에서, 휘발성 또는 증기압은 마스킹 액체 및 코팅 유체 모두가 적용되는 건조 온도에서 결정되고 비교될 수 있다. 마스킹 및(또는) 코팅 유체의 건조는 임의의 적합한 온도에서 이루어질

수 있다. 예를 들어, 건조는 전형적인 대기 조건에 의해 자연적으로 제공되는 것 이외의 증발로 실질적으로 제한하지 않으면서 주변 조건 (예를 들어, 약 20 내지 23°C)에서 수행할 수 있다. 별법으로, 건조 속도는 어레이를 마스킹 액체 및(또는) 코팅 유체 증기로 부분적으로 또는 완전히 포화된 환경 내에 유지함으로써 변경될 수 있다. 이는 어레이를 에워싸는 환경에 증기를 직접 첨가함으로써, 또는 어레이를 에워싸는 영역에서 증기의 축적을 허용하도록 어레이를 부분적으로 밀폐된 환경 내에 놓음으로써 이루어질 수 있다. 예를 들어, 어레이는 건조하는 동안 밀폐된 페트리 디쉬 내에 유지될 수 있다. 또 다른 대안에서, 어레이는 건조 속도를 가속시키도록 증가된 온도 및(또는) 공기 유동을 조합할 수 있는 건조 오븐 내에 유지될 수 있다. 또 다른 대안에서, 마스킹 액체는 2가지 유체의 차별적인 증발을 촉진하기 위해 코팅 유체와 차별적인 온도 (예를 들어, 보다 낮은 온도)에서 유지될 수 있다. 하나의 대안에서, 마스킹 액체의 증기압을 코팅 유체와 거의 동일한 속도로 또는 코팅 유체보다 더 빠른 속도로 증발하도록 조정하는 것이 바람직할 수 있다. 상기 조정은 예를 들어 마이크로니들의 전체 측면의 코팅 또는 기판의 부분 코팅을 허용할 수 있고, 이는 건조-코팅된 마이크로니들 어레이의 의도된 용도에 따라 바람직할 수 있다. 다른 측면에서, 마스킹 액체는 코팅 용액을 건조시킨 후 단순히 기판으로부터 부어낼 수 있다.

[0037] 플루오르화 용제, 예를 들어 히드로플루오로에테르, 히드로플루오로알칸, 퍼플루오로알칸, 및 다른 퍼플루오르화 화합물이 비교적 높은 밀도를 갖고 물 및(또는) 많은 통상적인 유기 용제와 비교적 비 hòa성으로 마스킹 액체로서 사용하기에 특히 적합할 수 있다. 적합한 플루오르화 용제의 예는 3-에톡시-1,1,1,2,3,4,4,5,5,6,6,6-도데카플루오로-2-트리플루오로메틸-헥산 (쓰리엠 컴퍼니 (3M Co.)로부터 3M™ Novec™ Engineered Fluid HFE-7500으로 입수 가능함), 에틸 노나플루오로이소부틸 에테르 및 에틸 노나플루오로부틸 에테르 (그의 혼합물은 쓰리엠 컴퍼니로부터 3M™ Novec™ Engineered Fluid HFE-7200으로 입수 가능함), FC-43 FLUORINERT™ Electronic Liquid (쓰리엠 컴퍼니로부터 입수 가능함, 주로 12 탄소 퍼플루오로 화합물의 혼합물), 및 FC-5312 FLUORINERT™ Electronic Liquid (쓰리엠 컴퍼니로부터 입수 가능함, 주로 15 탄소 퍼플루오로 화합물의 혼합물)을 포함한다. 예를 들어, 코팅 용액이 보다 저밀도 유기 용제, 예를 들어 헥산 또는 햄탄을 포함할 때 마스킹 액체로서 물이 적합할 수 있다.

[0038] 코팅 용액은 담체 유체 또는 용제, 및 종국적으로 마이크로니들 어레이 상에 건조된 코팅이 되는 적어도 하나의 용해 또는 분산된 물질을 포함한다. 담체 유체 또는 용제는 코팅을 위해 의도된 물질을 용해시키거나 분산시킬 수 있도록 선택되어야 한다. 분산된 물질은 혼탁액 형태로, 즉, 담체 유체 또는 용제에 분산되거나 혼탁된 입자로서 존재할 수 있다. 적합한 담체 유체 또는 용제의 예는 물, 에탄올, 메탄올, 이소프로판올, 에틸 아세테이트, 헥산 및 햄탄을 포함한다. 코팅 용액은 추가의 부형제, 예를 들어 점도 조절제, 안정화제, 계면활성제, 및 다른 첨가제를 함유할 수 있다. 적합한 추가의 부형제의 예는 수크로스, 트레할로스, 라피노스, 락토스, 난알부민, 시트르산칼륨, 폴리비닐 피롤리돈, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 에스테르 (즉, 폴리소르베이트), 및 히드록시에틸 셀룰로스를 포함한다. 한 실시태양에서, 코팅 용액은 바람직하게는 마스킹층을 적설 것이고, 즉, 마스킹층을 가로질러 비교적 균일하게 펼쳐질 것이다. 상기 펼쳐짐은 바람직하게는 마이크로니들 어레이를 코팅된 물질로 비교적 균일하게 도포시킬 것이다. 별법으로, 코팅 용액 및(또는) 마스킹 액체의 표면 특성은 코팅 용액의 펼쳐지는 양을 제어하여, 마이크로니들 어레이 상의 명시된 위치에서 제어된 양의 코팅 물질의 도포를 허용하기 위해 조정될 수 있다. 담체 유체의 증발은 주변 조건에서 일어나도록 허용될 수 있거나, 마이크로니들 어레이를 에워싸는 대기의 온도 또는 압력을 변경시킴으로써 조정될 수 있다. 증발 조건은 바람직하게는 코팅 물질의 분해를 피하도록 선택된다.

[0039] 제1 마스킹 액체를 마이크로니들 어레이에 첨가한 후 임의로 제2 마스킹 액체를 첨가할 수 있다. 예를 들어, 히드로플루오로에테르 마스킹 액체를 어레이에 첨가한 후, 마스킹층을 제조하기 위해 에탄올을 첨가할 수 있다. 이어서, 코팅 용액을 상기 설명된 바와 같이 후속적으로 첨가한다. 제2 마스킹 액체는 상대적인 증발 속도를 변경시키고 상이한 유체들 사이의 표면 장력을 조정하는 것을 도울 수 있다.

[0040] 다른 실시태양에서, 코팅은 예를 들어 스프레이 코팅에 의해 고체로서 직접 도포될 수 있고, 이 경우에 담체 유체는 선택적이거나 불필요하다. 다른 측면에서, 마스킹층은 고체 또는 반고체 층 형태로 존재할 수 있다. 마스킹 필름 (300) 형태의 마스킹층을 도 5에 도시한다. 상기 필름은 예를 들어 마이크로니들 텁만이 노출되도록 마이크로니들에 의해 예정된 높이로 뚫린 얇은 중합체 필름일 수 있다. 도 6에 도시된 바와 같이, 코팅 용액은 텁에 도포될 수 있다. 코팅 용액은 또한 도 3A에 도시된 것과 같이 연속층으로서 도포될 수 있다.

[0041] 건조된 코팅 물질은 마이크로니들 어레이 상에 침적된다. 한 실시태양에서, 건조된 코팅 물질은 마이크로니들 상에 우선적으로 침적된다. "우선적으로 침적된"은 단위 표면적당 건조된 코팅의 양이 기판 상보다 마이크로니들 상에서 더 클 것임을 의미한다. 보다 바람직하게는, 건조된 코팅 물질은 마이크로니들의 텁 상에 또는 그

부근에 우선적으로 침적된다. 일부 경우에, 건조된 코팅 물질 중량의 절반 초과, 때때로 90% 초과, 가끔 95% 초과의 중량이 마이크로니들 상에 침적된다. 일부 경우에, 건조된 코팅은 마이크로니들의 상부 절반, 즉, 기판에서 면 마이크로니들의 부분 상에 우선적으로 놓인다. 한 실시태양에서, 건조된 코팅 물질이 기판 상에 실질적으로 침적되지 않고, 즉, 실질적으로 모든 건조된 코팅 물질은 마이크로니들 상에 침적된다. 한 실시태양에서, 실질적으로 모든 건조된 코팅 물질은 마이크로니들의 상부 절반 상에 침적된다. "실질적으로 모든"은 무의미한 양의 건조된 코팅 물질, 예를 들어 약 5 중량% 미만, 바람직하게는 약 1 중량% 미만의 건조된 코팅 물질이 마이크로니들의 상부 절반 상에 침적되지 않는다는 것임을 이해해야 한다. 건조된 코팅 물질의 두께는 마이크로니들 어레이 상의 위치 및 코팅된 마이크로니들 어레이에 대한 의도된 용도에 따라 변할 수 있다. 전형적인 건조된 코팅 두께는 50 미크론 미만, 종종 20 미크론 미만, 때때로 10 미크론 미만이다. 피부를 효과적으로 뚫는 마이크로니들의 능력을 저해하지 않도록 마이크로니들의 텁 부근에서 코팅 두께가 더 작은 것이 바람직할 수 있다.

[0042] 한 실시태양에서, 상이한 일부의 코팅 물질이 마이크로니들 어레이 상의 상이한 위치에 우선적으로 침적될 수 있다. 예를 들어, 코팅 물질이 제약학상 유효 물질 (예를 들어, 항원)을 포함하는 경우, 제약학상 유효 물질을 마이크로니들의 텁 상에 또는 그 부근에 우선적으로 침적시키는 것이 바람직할 수 있다. 일부 경우에 제약학상 유효 물질의 중량의 절반 초과, 때때로 90% 초과, 가끔 95% 초과가 마이크로니들 상에 침적된다. 일부 경우에, 제약학상 유효 물질은 마이크로니들의 상부 절반, 즉, 기판에서 면 마이크로니들의 부분 상에 우선적으로 놓인다. 한 실시태양에서, 제약학상 유효 물질이 기판 상에 실질적으로 침적되지 않고, 즉, 실질적으로 모든 제약학상 유효 물질은 마이크로니들 상에 침적된다. 한 실시태양에서, 실질적으로 모든 제약학상 유효 물질은 마이크로니들의 상부 절반 상에 침적된다. "실질적으로 모든"은 무의미한 양의 제약학상 유효 물질, 예를 들어 약 5 중량% 미만, 바람직하게는 약 1 중량% 미만의 제약학상 유효 물질이 마이크로니들의 상부 절반 상에 침적되지 않는 것임을 이해해야 한다.

[0043] 건조된 코팅 물질은 담체 유체의 제거 후 남아있는 고체 또는 반고체이다. 그러나, 건조된 코팅 물질을 청할 때, 비교적 소량의 담체 유체 및(또는) 마스킹 액체가 생성되는 건조된 코팅 물질 내에 남아있을 수 있음을 이해해야 한다. 예를 들어, 담체 유체가 물을 포함하는 경우, 생성되는 건조된 코팅은 대개 약 0.1 내지 30 중량%의 물, 종종 약 1% 내지 20 중량%의 물, 때때로 약 1% 내지 10 중량%의 물을 함유할 수 있다.

[0044] 마스킹 필름은 사용될 때 바람직하게는 액체 불투과성 필름이고, 바람직하게는 중합체 필름이다. 적합한 중합체 필름의 예는 폴리프로필렌, 폴리에틸렌, 또는 폴리에틸렌 테레프탈레이트를 포함한다. 마스킹 필름은 또한 표면 코팅, 예를 들어 실리콘 또는 플루오로화학 이형제 코팅을 가질 수 있고, 이는 마스킹 필름으로부터 수성 코팅 유체를 배출시켜 코팅 용액이 노출된 니들 텁 상에 구슬을 형성하도록 할 수 있다. 별법으로, 마스킹 필름은 친수성 코팅을 가질 수 있고, 이는 마스킹 필름으로부터 유기 코팅 유체를 배출시킬 수 있다.

[0045] 한 측면에서, 마스킹 필름은 담체 유체가 증발된 후 제거되어, 도 3E에 도시된 바와 같은 건조-코팅된 마이크로니들 어레이를 남긴다. 별법으로, 마스킹 필름은 제자리에 남겨질 수 있고, 도 6C에 도시된 바와 같이 마스킹 필름을 갖는 건조-코팅된 마이크로니들 어레이가 피부 표면에 직접 적용될 수 있다. 다른 대안에서 (도시하지 않음), 필름은 담체 유체가 증발된 후 아래쪽으로 눌러져서 기판과 접촉하게 될 수 있다. 마스킹 필름을 갖는 코팅된 어레이는 그 개시내용을 본원에 참고로 포함하는 미국 특허 출원 공개 2003/0135161에 설명된 바와 같이 추가의 유용성을 가질 수 있다. 마스킹 필름은 힘 및 초음파 에너지의 동시 전달 및 미국 특허 출원 공개 2003/0135161에 설명된 다른 방법을 포함한 임의의 적합한 방법에 의해 마이크로니들 어레이에 의해 뚫릴 수 있다.

[0046] 한 실시태양에서, 2가지 비혼화성 용액은 교반되거나 뒤섞여서, 마이크로니들 어레이에 도포될 수 있는 일시적인 균질 에멀젼을 형성할 수 있다. 마이크로니들 어레이에 도포된 후, 에멀젼은 상 분리되어 기판에 대해 마스킹층으로서 역할을 하는 액체층, 및 그 위에 코팅 용액으로서 역할을 하는 유체층을 남길 수 있다. 이어서, 이들 층은 상기 설명된 바와 같이 증발하여 건조된 코팅 필름을 남길 수 있다.

[0047] 다른 실시태양에서, 마스킹층은 액체로 전환되고 후속적으로 제거될 수 있는 반고체 또는 고체 층일 수 있다. 적합한 마스킹층의 예는 열반응성 젤, 전기유연 유체, 가역적 젤, 예를 들어 pH 또는 이온에 민감한 실리카 또는 중합체 젤, 또는 임의의 다른 적합한 일시적 또는 가역적 젤을 포함한다.

[0048] 마스킹층으로서 유용할 수 있는 예시적인 열반응성 젤은 프로필렌 옥시드-에틸렌 옥시드 블록 공중합체, 예를 들어 Pluronic(등록상표) F-77 (巴斯夫 (BASF)로부터 입수가능함)로 형성된 젤이다. 열반응성 프로필렌 옥시드-에틸렌 옥시드 블록 공중합체의 용액을 기판에 도포한 다음 어레이를 34°C 이상의 온도로 가열하여 젤을 형성

함으로써, 약 1% 고형분의 수성 젤을 마이크로니들 어레이 상에 제조할 수 있다. 코팅 용액은 노출된 마이크로니들에 도포되고 후속적으로 건조될 수 있다. 이어서, 건조-코팅된 어레이는 다시 실온으로 냉각되어, 젤을 액체 상태로 되돌릴 수 있고, 이는 어레이로부터 부어낼 수 있다. 열반응성 젤의 다른 예는 그 개시내용을 본원에 참고로 포함하는 미국 특허 4,474,751에서 찾을 수 있다.

[0049] 염에 노출될 때 젤화되는 낮은 고형분 함량의 히드로겔 (hydrogel) 용액, 예를 들어 그 개시내용을 본원에 참고로 포함하는 미국 특허 5,340,572 및 5,192,535에 기재된 용액이 마이크로니들 어레이 기판에 도포되어 마스킹 층을 제공할 수 있다. 이어서, 염 용액을 히드로겔 용액에 첨가하여 히드로겔 용액이 젤화되도록 할 수 있다. 이어서, 코팅 용액을 젤화된 마스킹층에 도포하고 건조시켜, 마이크로니들의 노출된 부분 상에 건조-코팅된 마이크로니들 어레이를 남길 수 있다. 이어서, 젤화된 마스킹층의 pH 또는 이온 함량은 젤을 마이크로니들 어레이로부터 쉽게 제거할 수 있는 액체 상태로 되돌리도록 변경될 수 있다.

[0050] 전하를 띤 콜로이드 유체가 마스킹층으로서 도포될 수 있다. 전기장 인가 시에, 콜로이드 유체는 반고체 마스킹층으로서 역할을 할 수 있는 젤을 형성할 수 있다. 이어서, 코팅 용액을 젤화된 마스킹층에 도포하고 건조시켜, 마이크로니들의 노출된 부분 상에 건조-코팅된 마이크로니들 어레이를 남길 수 있다. 이어서, 전기장이 제거되어 마스킹층을 액체 상태로 전환시킬 수 있고, 액체는 어레이로부터 부어내고(내거나) 증발될 수 있다.

[0051] 다른 실시태양에서, 마스킹층은 동결된 유체, 예를 들어 얼음을 포함하는 고체 충일 수 있다. 코팅 용액은 도포되고 건조되어 마이크로니들의 노출된 부분 상에 건조-코팅된 마이크로니들 어레이를 남길 수 있다. 이어서, 얼음층은 가온되고, 임의의 편리한 수단에 의해 제거될 수 있는 액체 물로 될 수 있다.

[0052] 임의의 상기한 실시태양에서, 마스킹 액체를 어레이 기판에 도포하거나 코팅 용액을 마스킹된 마이크로니들 어레이에 도포하기 위해, 디핑 (dipping), 브러싱 (brushing), 드롭 (drop) 코팅, 정밀 부피 디스펜싱 (dispensing), 그라비어 (gravure) 코팅, 및 스프레이 코팅을 포함한 임의의 많은 통상적인 코팅 방법을 사용할 수 있다. 한 실시태양에서, 코팅 용액 및(또는) 마스킹 용액은 어레이 기판을 가로질러 펼쳐지도록 계량된 양의 하나 이상의 물방울로서 도포될 수 있다.

[0053] 한 실시태양에서, 도 3E에 도시된 마이크로니들 어레이는 도 7에 보다 상세히 도시된 패치 형태로 피부 표면에 적용될 수 있다. 도 7은 어레이 (22), 감압 접착제 (24) 및 백킹 (backing) (26)의 조합 형태의 패치 (20)을 포함하는 마이크로니들 장치를 예시한 것이다. 마이크로니들 기판 표면 (14)로부터 돌출하는 마이크로니들 (10)을 갖는 어레이 (22)의 부분이 예시된다. 마이크로니들 (10)은 임의의 목적하는 패턴으로 배열될 수 있거나, 마이크로니들 기판 표면 (14) 위로 랜덤하게 분포될 수 있다. 도시된 바와 같이, 마이크로니들 (10)은 균일하게 이격된 열로 배열된다. 한 실시태양에서, 본 발명의 어레이는 말단 (distal)-대면 표면적이 약  $0.1 \text{ cm}^2$  초과 및 약  $20 \text{ cm}^2$  미만, 바람직하게는 약  $0.5 \text{ cm}^2$  초과 및 약  $5 \text{ cm}^2$  미만이다. 한 실시태양에서 (도시하지 않음), 패치 (20)의 기판 표면 (14)의 일부에는 패턴이 형성되지 않는다. 한 실시태양에서, 패턴이 형성되지 않은 표면은 면적이 환자의 피부 표면에 대면하는 장치 표면의 총 면적의 약 1% 초과 및 약 75% 미만이다. 한 실시태양에서, 패턴이 형성되지 않은 표면은 면적이 약 0.10 제곱인치 ( $0.65 \text{ cm}^2$ ) 초과 대지 약 1 제곱인치 ( $6.5 \text{ cm}^2$ ) 미만이다. 다른 실시태양에서 (도 7에 도시된), 마이크로니들은 어레이 (22)의 실질적으로 전체 표면적 상에 배치된다.

[0054] 본 발명의 다양한 실시태양에서 유용한 마이크로니들 장치는 그 개시내용을 본원에 참고로 포함하는 다음 특허 및 특허 출원에 기재된 것과 같은 임의의 다양한 구성을 포함할 수 있다. 마이크로니들 장치에 대한 하나의 실시태양은 미국 특허 출원 공개 2003/0045837에 개시된 구조를 포함한다. 상기 언급된 특허 출원에 개시된 미세 구조체는 각각의 마이크로니들의 외부 표면에 형성된 적어도 하나의 채널을 포함하는 끝이 가늘어지는 (tapered) 구조를 갖는 마이크로니들 형태로 존재한다. 마이크로니들은 한 방향으로 긴 기부를 가질 수 있다. 긴 기부를 갖는 마이크로니들 내의 채널은 긴 기부의 단부 중 하나로부터 마이크로니들의 팁을 향해 연장할 수 있다. 마이크로니들의 측면을 따라 형성된 채널은 임의로 마이크로니들의 팁에 뭇미쳐 끝날 수 있다. 마이크로니들 어레이는 또한 그 위에 마이크로니들 어레이가 위치하는 기판의 표면 상에 형성된 도관 구조를 포함할 수 있다. 마이크로니들 내의 채널은 도관 구조와 유체 소통 관계일 수 있다. 마이크로니들 장치에 대한 다른 실시태양은 끝을 자른 끝이 가늘어지는 형상 및 제어된 애스펙트비 (aspect ratio)를 갖는 마이크로니들을 설명하는 동시계류중의 미국 특허 출원 10/621620 (2003년 7월 17일자 출원)에 개시된 구조를 포함한다. 마이크로니들 장치에 대한 또 다른 실시태양은 피부를 뚫기 위한 블레이드-유사 미세돌출부 (microprotrusion)를 설명하는 미국 특허 6,091,975 (Daddona 등)에 개시된 구조를 포함한다. 마이크로니들 장치에 대한 또 다른 실시태양

은 중공형 중심 채널을 갖는 끝이 가늘어지는 구조를 설명하는 미국 특허 6,313,612 (Sherman 등)에 개시된 구조를 포함한다. 마이크로 어레이에 대한 또 다른 실시태양은 마이크로니들의 텁의 상부 표면에서 적어도 하나의 종방향 블레이드를 갖는 중공형 마이크로니들을 설명하는 국제 특허 출원 공개 WO 00/74766 (Gartstein 등)에 개시된 구조를 포함한다.

[0055] 마이크로니들 어레이의 하나 이상의 표면은 마스킹층 및 코팅 물질의 도포 전에 코팅 또는 표면 전처리로 변경될 수 있다. 예를 들어, 얇은 층의 물질을 마스킹층의 도포 전에 어레이의 전체 표면에 도포할 수 있다. 상기 코팅은 어레이의 친수도 또는 소수도를 변경시켜 어레이를 적시는 마스킹층 및(또는) 코팅 용액의 능력에 영향을 미칠 수 있다. 상기 코팅은 또한 코팅 용액과 부분적으로 또는 완전히 혼화성일 수 있어서, 코팅은 담체 용제가 완전히 증발하기 전에 코팅 용액 내로 부분적으로 또는 완전히 흡수되어, 코팅 전처리 물질 및 후속적으로 도포된 코팅 물질의 건조된 혼합물을 남긴다. 상기 코팅의 예는 중합체 코팅, 건조된 분말, 및 비정질 유리를 포함한다.

[0056] 적합한 중합체 코팅의 예는 폴리비닐파리돈, 폴리비닐 알콜, 폴리에틸렌 글리콜, 플루오로중합체, 및 이들의 혼합물을 포함한다. 상기 중합체 코팅은 중합체 용액 (예를 들어, 수성 또는 에탄올성 용액)을 어레이에 도포하고 용제를 증발시켜, 건조된 중합체 코팅을 뒤에 남김으로써 어레이 상에 제조될 수 있다. 별법으로, 코팅은 열 또는 플라즈마 침적의 사용을 통한 것과 같이 고체 물질로서 직접 도포될 수 있다. 건조된 분말의 예는 황산알루미늄칼륨 12수화물, 수산화알루미늄 1수화물, 수크로스, 트레할로스, 및 락토스를 포함한다. 어레이 상에 경화된 얇은 층의 물질의 예는 플라즈마 침적된 다이아몬드 유사 유리 필름, 예를 들어 미국 특허 6,881,538 (Haddad 등)에 설명된 것, 자외선 중합된 아크릴레이트, 예를 들어 미국 특허 5,440,446 (Shaw 등)에 설명된 것, 플라즈마 침적된 플루오로중합체, 또는 통상적인 코팅 방법, 예를 들어 스프레이 코팅 또는 롤 코팅에 의해 도포되고 임의의 적합한 방사선을 사용하여 후속적으로 가교결합될 수 있는 임의의 다른 얇은 층을 포함한다.

[0057] 마이크로니들의 표면은 또한 단순히 표면의 화학 관능성을 변경시키는 표면 전처리로 변경될 수 있다. 전형적인 표면 전처리는 표면 관능성을 변경시킬 수 있는 다양한 플라즈마 처리를 포함한다. 예를 들어, 폴리카르보네이트는 아미드 관능화를 유발하도록 질소 플라즈마로, 또는 카르복실레이트 관능화를 유발하도록 산소 플라즈마로 플라즈마 처리될 수 있다. 혼합된 표면 관능성을 제공하기 위해 질소 및 산소 플라즈마 처리의 조합을 사용할 수 있다.

[0058] 코팅 용액은 하나 이상의 생물학적 활성 물질, 제약학상 유효 물질, 및 치료 활성 물질을 포함할 수 있다. 한 실시태양에서, 본 발명에서 사용하기에 적합한 마이크로니들 장치는 약물 (임의의 약물학적 물질 또는 제제 포함)을 경피 전달에 대한 변형으로 피부를 통해, 또는 피내 또는 외용 치료, 예를 들어 백신접종을 위해 피부로 전달하기 위해 사용될 수 있다. 한 측면에서, 분자량이 큰 약물은 경피 전달될 수 있다. 약물의 분자량을 증가시키면 대개 비보조된 경피 전달의 감소를 유발한다. 본 발명에서 사용하기에 적합한 마이크로니들 장치는 보통은 수동적 경피 전달에 의해 전달하기 어려운 큰 분자의 전달을 위한 유용성을 갖는다. 상기 큰 분자의 예는 단백질, 웨티드, 뉴클레오티드 서열, 모노클로날 항체, DNA 백신, 다당체, 예를 들어 헤파린, 및 항생제, 예를 들어 세프트리악손을 포함한다.

[0059] 다른 측면에서, 본 발명에서 사용하기에 적합한 마이크로니들 장치는 그렇지 않으면 수동적 경피 전달에 의해 전달하기가 어렵거나 불가능한 소분자의 경피 전달을 향상시키거나 허용하기 위한 유용성을 가질 수 있다. 상기 분자의 예는 염 형태; 이온성 분자, 예를 들어 비스포스포네이트, 예를 들어 나트륨 알렌드로네이트 또는 파메드로네이트; 및 수동적 경피 전달에 도움이 되지 않는 물리화학적 특성을 갖는 분자를 포함한다.

[0060] 다른 측면에서, 본 발명에 사용하기에 적합한 마이크로니들 장치는 피부과 치료, 백신 전달에서, 또는 백신 증강제의 면역 반응을 향상시키는데 있어서와 같이 피부로의 분자 전달을 향상시키기 위한 유용성을 가질 수 있다. 적합한 백신의 예는 독감 백신, 라임 (Lyme)병 백신, 광견병 백신, 홍역 백신, 유행성 이하선염 백신, 수두 백신, 천연두 백신, 간염 백신, 백일해 백신, 풍진 백신, 디프테리아 백신, 뇌염 백신, 황열 백신, 재조합 단백질 백신, DNA 백신, 소아마비 백신, 치료 암 백신, 헤르페스 백신, 폐렴구균 백신, 수막염 백신, 백일해 백신, 파상풍 백신, 장티프스 백신, 콜레라 백신, 결핵 백신, 및 이들의 조합을 포함한다. 따라서, 용어 "백신"은 단백질, 다당체, 올리고당, 또는 약독 또는 사독 바이러스 형태의 항원을 포함하고 이로 제한되지 않는다. 적합한 백신 및 백신 증강제의 추가의 예는 그 개시내용을 본원에 참고로 포함하는 미국 특허 출원 공개 2004/0049150에 기재되어 있다.

[0061] 마이크로니들 장치는 적용된 후 적용 부위로부터 즉시 제거되는 즉시 전달을 위해 사용될 수 있거나, 수분 내지

1주일 수 있는 장시간 동안 제자리에 유지될 수 있다. 한 측면에서, 장시간의 전달은 적용 및 즉시 제거시 얻을 수 있는 것보다 더 완전한 약물의 전달을 허용하기 위해 1 내지 30분일 수 있다. 다른 측면에서, 장시간의 전달은 약물의 지속 방출을 제공하도록 4시간 내지 1주일 수 있다.

## 실 시 예

고성능 액체 크로마토그래피 (HPLC)에 의한 파상풍 톡소이드 (toxoid) 총-어레이 함량

[0062] 50 mM 과염소산칼륨, 50 mM 시트르산칼륨, 20 mM 인산나트륨, 376 mM 염화나트륨, 및 100  $\mu$ g/mL 소혈청 알부민을 함유하는 샘플 추출 용제를 제조하였다. 어레이를 폴리프로필렌 컵에 넣고, 1.0 mL의 샘플 추출 용제를 컵에 첨가하고, 뚜껑을 샘플 컵 위에 두고, 30분 동안 초음파처리함으로써 HPLC 샘플 용액을 제조하였다.

[0063] 구배 용출 HPLC (이동상 A): 0.2% (v/v) 과염소산; 이동상 B: 10% 물, 88% 아세토니트릴, 2% 이소프로판올, 0.2% 과염소산 (70%); 용제 프로그램: 0.00 min, 22% B, 1.0 mL/min; 6.00 min, 58% B, 1.0 mL/min; 6.01 min, 100% B, 1.0 mL/min; 6.50 min, 100% B, 0.5 mL/min; 10.0 min, 0% B, 0.5 mL/min; 주입 부피: 100  $\mu$ L; 컬럼: Zorbax 300SB-C8 50 x 4.6 mm, 3.5 미크론)을 HPLC 샘플 용액 중의 파상풍 톡소이드를 정량하기 위해 사용하였다.

[0064] 면역증강제로 보강되지 않은 파상풍 톡소이드 (TT) 백신 (아벤티스 (Aventis))를 동결건조된 TT 1차 표준품 (리스트 바이올로직스 (List Biologics))에 대해 검정하고, 작업 표준품으로서 사용하였다. 작업 표준품을 사용하여 약 1  $\mu$ g-TT/mL 내지 28  $\mu$ g-TT/mL의 검정 곡선을 얻었다. 검정 곡선의 직선 회귀를 위한 상관 계수는 대개 0.999를 초과하였다. 파상풍 톡소이드 함량 결과는 6 내지 10 복제시험의 평균이다.

고성능 액체 크로마토그래피 (HPLC)에 의한 파상풍 톡소이드 텁-함량

[0065] 마이크로니들의 텁 상의 파상풍 톡소이드 함량은, HPLC 샘플 용액 내로 추출되지 않도록 톡소이드를 기판 및 마이크로니들의 하부 부분 상에 제자리에 고정시킴으로써 측정하였다. 마이크로니들 어레이를 니들이 위쪽을 향하도록 하여 평평한 표면 상에 놓고, 10  $\mu$ L의 오일계 폴리우레탄 코팅 용액 (Minwax(등록상표) Fast-Drying 폴리우레탄)을 어레이에 도포하여 어레이의 기판을 코팅하였다. 폴리우레탄을 적어도 3시간 주변 조건에서 경화시켰다. 어레이를 총 함량 방법에 설명된 바와 같이 후속적으로 추출하고 분석하였다.

유도 결합 플라즈마 (ICP)에 의한 알루미늄 함량

[0066] HPLC 샘플 용액 (상기 설명된)의 0.5 mL 분취액을 ICP에 의한 알루미늄의 분석을 위해 4% 질산으로 5.0 mL로 희석하였다. 분석은 알루미늄 표준품을 1, 2, 4, 5, 6, 8 및 11  $\mu$ g/mL로 사용하여 검정하였다. 검정 곡선의 직선 회귀를 위한 상관 계수는 대개 0.999를 초과하였다.

효소 결합 면역흡착 분석 (ELISA)

[0067] 토끼 혈청으로부터의 항-파상풍 톡소이드 IgG의 정량적 결정을 ELISA에 의해 수행하였다. 파상풍 톡소이드를 고체상 상에 코팅하고 토끼 혈청 샘플로부터의 항-파상풍 톡소이드 IgG에 결합시킨다. 플레이트를 세척하고, 결합된 토끼 IgG를 항-토끼 IgG-HRP 컨쥬제이트로 검출한다. 분석을 EP 수의학 표준 토끼 항-파상풍 톡소이드 BRP Batch 1 (EDQM-European Pharmacopeia Commission 카탈로그 번호 C2425600)에 대해 표준화하였다. 상기 ELISA로부터의 1000 임의 단위 (AU)는 1 국제 단위 (IU)와 동등하다. 달리 나타내지 않으면, 항-파상풍 톡소이드 IgG 결과는 5 복제시험의 기하 평균으로 기록한다.

마이크로니들 어레이

[0068] 마이크로니들 어레이는 다음과 같이 제조하였다. 디스크의 한 측면 상의 중심에 정사각형 형상 ( $1 \text{ cm}^2$ )의 마이크로니들의 어레이 (37 x 37)가 부분적으로 패턴형성된 원형 디스크 (면적  $2 \text{ cm}^2$ , 두께 1.02 mm)를 제조하였다. 니들은 정사각형 형상의 패턴에서 인접한 니들의 텁 사이에 275 미크론의 거리로 규칙적으로 이격되었다. 개별 니들은 측면 길이가 83.3 미크론인 정사각형 기부를 갖는 250 미크론 높이의 피라미드 형상이다. 텁은 측면 길이가 5 미크론인 평평한 정사각형 형상의 상단을 갖도록 끝이 잘렸다. 어레이는 국제 특허 출원 공개 WO 05/82596에 제공된 일반적인 설명에 따라 사출 성형하였고, 폴리카르보네이트 (Lexan(등록상표) HPS1R-1125, 지이 플라스틱스 (GE Plastics, 미국 매사추세츠주 피츠필드))로부터 제조되었다. 이어서, 디스크의 중심을 다이 절단하여, 디스크의 패턴형성된 측면의 표면의 약 90% 상에 마이크로니들을 갖는 마이크로니들 어레이 (면적 =  $1 \text{ cm}^2$ )를 제공하였다. 마이크로니들 어레이는 약 1200개의 마이크로니들을 가졌다.

[0074]

실시예 1

[0075]

6.0 g의 황산알루미늄칼륨 12수화물 (펜타 (Penta), USP 등급), 0.24 g의 수산화알루미늄 1수화물, 및 100 mL 물의 알루미늄 혼합물을 제조하고 용액이 거의 투명할 때까지 초음파처리하였다. 이어서, 알루미늄 혼합물을 소부피 저장기, 난류 발생기, 및 어레이 홀더를 갖도록 변형시킨 Six-Jet 분무기 (atomizer) (모델 9306, 티에스아이 인크. (TSI Inc., 미국 미네소타주 쇼어뷰))를 사용하여 어레이 상으로 1분 동안 스프레이 코팅하였다. 코팅의 속도는 명목상 20  $\mu\text{g}$ 의 알루미늄/분이었다. 이어서, 마이크로니들 어레이를 니들이 위쪽을 향하도록 하여 평평한 표면 상에 놓았다. HFE-7500 3M<sup>TM</sup> NOVEC<sup>TM</sup> Engineered Fluid, 3-에톡시-1,1,1,2,3,4,4,5,5,6,6,6-도데카플루오로-2-트리플루오로메틸-헥산 (쓰리엠 컴퍼니, 미국 미네소타주 세인트폴)을 마스킹 액체로서 사용하였다. 마스킹 액체의 분취액 (25  $\mu\text{L}$ )을 피펫을 사용하여 어레이의 중심에 도포하고 어레이를 가로질러 펼쳐지도록 하였다. 동일한 부의 파상풍 톡소이드 (스태턴스 세럼 인스티튜트 (Statens Serum Institute) 로트 92-1, 888 Lf/mL) 및 에탄올을 혼합함으로써 항원 코팅 제제를 제조하였다. 항원 코팅 제제의 10  $\mu\text{L}$  분취액을 피펫을 사용하여 어레이 상의 마스킹 액체의 중심에 도포하였다. 도포된 항원 코팅 제제 내의 파상풍 톡소이드의 명목량은 16  $\mu\text{g}$ 이었다. 항원 코팅 제제 및 마스킹 액체를 주변 조건에서 약 30분 동안 건조시켜 어레이 상에 건조된 항원 코팅을 제공하였다. 주사 전자 현미경 (SEM)에 의한 항원 코팅된 어레이의 검사는 마이크로니들 표면 위의 비교적 매끄러운 코팅을 보였다. 역상 HPLC에 의해 측정한 파상풍 톡소이드 총-어레이 함량은 18.2  $\mu\text{g}$  (표준 편차 = 1.2  $\mu\text{g}$ )이었다. ICP에 의해 측정한 코팅된 어레이의 알루미늄 함량은 40  $\mu\text{g}$  (표준 편차 = 10  $\mu\text{g}$ )이었다.

[0076]

실시예 2

[0077]

코팅된 어레이는 실시예 1에 설명된 절차에 따라 제조하되, 알루미늄 혼합물은 항원 코팅 제제의 도포 전에 3분 동안 어레이 상에 스프레이 코팅하고, 마스킹 액체의 13  $\mu\text{L}$  분취액을 사용하였다. 주사 전자 현미경 (SEM)에 의한 항원 코팅된 어레이의 검사는 마이크로니들의 텁에서 또는 그 부근에서 물질의 덩어리 (clump) 또는 공모양을 보였다. 역상 HPLC에 의해 측정한 파상풍 톡소이드 총-어레이 함량은 19.1  $\mu\text{g}$  (표준 편차 = 1.0  $\mu\text{g}$ )이었다. ICP에 의해 측정한 코팅된 어레이의 알루미늄 함량은 57  $\mu\text{g}$  (표준 편차 = 21  $\mu\text{g}$ )이었다.

[0078]

실시예 3

[0079]

코팅된 어레이를 다음을 예외로 하여 실시예 1에 설명된 절차에 따라 제조하였다. 1부의 파상풍 톡소이드, 3부의 물 및 4부의 에탄올을 혼합함으로써 항원 코팅 제제를 제조하였다. 마스킹 액체의 13  $\mu\text{L}$  분취액을 사용하였다. 도포된 항원 코팅 제제 내의 파상풍 톡소이드의 명목량은 4  $\mu\text{g}$ 이었다. 주사 전자 현미경 (SEM)에 의한 항원 코팅된 어레이의 검사는 마이크로니들 표면 위에 비교적 매끄러운 코팅을 보였다. 역상 HPLC에 의해 측정한 파상풍 톡소이드 총-어레이 함량은 4.4  $\mu\text{g}$  (표준 편차 = 0.2  $\mu\text{g}$ )이었다. ICP에 의해 측정한 코팅된 어레이의 알루미늄 함량은 13  $\mu\text{g}$  (표준 편차 = 6  $\mu\text{g}$ )이었다.

[0080]

실시예 4

[0081]

코팅된 어레이는 실시예 3에 설명된 절차에 따라 제조하되, 알루미늄 혼합물은 항원 코팅 제제의 도포 전에 5분 동안 어레이 상으로 스프레이 코팅하였다. 주사 전자 현미경 (SEM)에 의한 항원 코팅된 어레이의 검사는 마이크로니들의 텁에서 또는 그 부근에서 물질의 덩어리 또는 공모양을 보였다. 역상 HPLC에 의해 측정한 파상풍 톡소이드 총-어레이 함량은 4.7  $\mu\text{g}$  (표준 편차 = 0.4  $\mu\text{g}$ )이었다. ICP에 의해 측정한 코팅된 어레이의 알루미늄 함량은 94  $\mu\text{g}$  (표준 편차 = 19  $\mu\text{g}$ )이었다.

[0082]

실시예 5

[0083]

코팅된 어레이는 실시예 2에 설명된 절차에 따라 제조하되, 알루미늄 혼합물은 항원 코팅 제제의 도포 전에 5분 동안 어레이 상으로 스프레이 코팅하였다. 주사 전자 현미경 (SEM)에 의한 항원 코팅된 어레이의 검사는 마이크로니들 표면 위에 비교적 매끄러운 코팅을 보였다. 역상 HPLC에 의해 측정한 파상풍 톡소이드 총-어레이 함량은 17.9  $\mu\text{g}$  (표준 편차 = 0.8  $\mu\text{g}$ )이었다. ICP에 의해 측정한 코팅된 어레이의 알루미늄 함량은 65  $\mu\text{g}$  (표준 편차 = 8  $\mu\text{g}$ )이었다.

[0084]

실시예 6

[0085]

코팅된 어레이는 다음을 예외로 하여 실시예 1에 설명된 절차에 따라 제조하였다. 알루미늄 혼합물은 항원 코팅 제제의 도포 전에 3분 동안 어레이 상으로 스프레이 코팅하였다. 2부의 파상풍 톡소이드, 2부의 물 및 4부의 에탄올을 혼합함으로써 항원 코팅 제제를 제조하였다. 도포된 항원 코팅 제제 내의 파상풍 톡소이드의 명목

량은  $8 \mu\text{g}$ 이었다. 주사 전자 현미경 (SEM)에 의한 항원 코팅된 어레이의 검사는 마이크로니들 표면 위에 비교적 매끄러운 코팅을 보였다. 역상 HPLC에 의해 측정한 파상풍 특소이드 총-어레이 함량은  $7.6 \mu\text{g}$  (표준 편차 =  $0.7 \mu\text{g}$ )이었다. ICP에 의해 측정한 코팅된 어레이의 알루미늄 함량은  $23 \mu\text{g}$  (표준 편차 =  $6 \mu\text{g}$ )이었다.

#### [0086] 실시예 7

코팅된 어레이는 다음을 예외로 하여 실시예 1에 설명된 절차에 따라 제조하였다. 알루미늄 혼합물은  $6.0 \text{ g}$ 의 횡산알루미늄칼륨 12수화물 (펜타, USP 등급),  $0.06 \text{ g}$ 의 수산화알루미늄 1수화물, 및  $100 \text{ mL}$  물의 비를 갖도록 제조하였다. 1부의 파상풍 특소이드를 1부의 물과 혼합함으로써 항원 코팅 제제를 제조하였다. 마스킹 액체의  $13 \mu\text{L}$  분취액을 사용하였다. 항원 코팅 제제의 도포 전에 에탄올 ( $13 \mu\text{L}$ )을 피펫을 사용하여 어레이 상의 마스킹 액체의 중심에 도포하였다. 이어서, 항원 코팅 제제를 에탄올 상에 도포하였다. 도포된 항원 코팅 제제 내의 파상풍 특소이드의 명목량은  $16 \mu\text{g}$ 이었다. 주사 전자 현미경 (SEM)에 의한 항원 코팅된 어레이의 검사는 마이크로니들 표면 위에 매끄러운 코팅을 보였다. 역상 HPLC에 의해 측정한 파상풍 특소이드 총-어레이 함량은  $16.8 \mu\text{g}$  (표준 편차 =  $0.8 \mu\text{g}$ )이었다. ICP에 의해 측정한 코팅된 어레이의 알루미늄 함량은  $15 \mu\text{g}$  (표준 편차 =  $3 \mu\text{g}$ )이었다.

#### [0088] 생체내 항-파상풍 특소이드 IgG 및 파상풍 특소이드 제거

마이크로니들 장치는 실시예 1 내지 7에 설명된 바와 같은 항원 코팅된 어레이를 접착제 백킹에 부착시킴으로써 제조하였다. 어레이를 그 개시내용을 본원에 참고로 포함하는 미국 특허 출원 60/578,651에 일반적으로 설명된 바와 같이 어플리케이터를 사용하여 뉴질랜드 화이트 (New Zealand White) 암컷 토끼 ( $N=5$ )에 적용하였다. 어플리케이터 피스톤 질량은  $2.88 \text{ g}$ 이고, 장치는  $6.19 \text{ m/s}$ 의 속도로 적용하였다. 각각의 토끼의 복부 상의 영역을 단단히 클립핑하고, 피부를 자극하지 않도록 주의하면서 면도하였다. 하나의 장치를 각각의 토끼에 적용하고, 제거하기 전에 20분 동안 제자리에 유지시켰다. 제2 장치 (제1 장치와 동일한 코팅을 갖는)를 초기 적용으로부터 14일 후에 각각의 토끼에 적용하고, 다시 제거하기 전에 20분 동안 제자리에 유지시켰다. 혈청 샘플을 각각의 토끼로부터 초기 적용으로부터 21일 후에 채취하고, ELISA에 의해 항-파상풍 특소이드 IgG의 수준에 대해 분석하였다. 결과를 표 1에 요약한다. 토끼로부터 제거된 어레이 내의 파상풍 특소이드의 잔류량은 HPLC에 의해 시험하였다. 어레이로부터 제거된 파상풍 특소이드의 양은 초기 파상풍 특소이드 수준과 잔류 파상풍 특소이드 수준 사이의 차이를 취함으로써 결정하였다. 결과를 표 2에 요약한다.

#### 표 1

[0090]	어레이 실시예	항-파상풍 특소이드 IgG [AU]	제거된 파상풍 특소이드 [ $\mu\text{g}$ ]
1	3981	2.4	
2	1536	2.8	
3	3771	0.5	
4	437	0.5	
5	2866	3.0	
6	3679	1.0	
7	2957	3.6	

#### [0091] 실시예 8

코팅된 어레이는 실시예 1에 설명된 절차에 따라 제조하되, 사용된 마스킹 액체는 FC-43 FLUORINERT<sup>TM</sup> Electronic Liquid (주로 12 탄소 퍼플루오로 화합물의 혼합물, (쓰리엠 컴퍼니))이고, 도포된 마스킹 액체의 양은  $15 \mu\text{L}$ 이었다. 역상 HPLC에 의해 측정한 코팅된 어레이의 파상풍 특소이드 함량은  $17.6 \mu\text{g}$  (표준 편차 =  $1.8 \mu\text{g}$ )이었다. 마이크로니들의 텁 상의 파상풍 특소이드 함량은  $2.7 \mu\text{g}$  (표준 편차 =  $0.2 \mu\text{g}$ )으로 측정되었다.

#### [0093] 실시예 9

마이크로니들 어레이를 니들이 위쪽을 향하도록 하여 평평한 표면 상에 놓았다. FC-43 FLUORINERT<sup>TM</sup> Electronic Liquid를 마스킹 액체로서 사용하였다. 마스킹 액체의 분취액 ( $15 \mu\text{L}$ )을 피펫을 사용하여 어레이의 중심에 도포하고 어레이를 가로질러 펼쳐지도록 하였다. 동일한 부의 파상풍 특소이드 (스태턴스 세럼 인스

티튜트 로트 92-1, 888 Lf/mL) 및 에탄올을 혼합함으로써 항원 코팅 제제를 제조하였다. 항원 코팅 제제의 10  $\mu$ L 분취액을 피펫을 사용하여 어레이 상의 마스킹 액체의 중심에 도포하였다. 도포된 항원 코팅 제제 내의 파상풍 톡소이드의 명목량은 16  $\mu$ g이었다. 항원 코팅 제제 및 마스킹 액체를 주변 조건에서 약 30분 동안 건조시켜 어레이 상에 건조된 항원 코팅을 제공하였다. 역상 HPLC에 의해 측정한 파상풍 톡소이드 총-어레이 함량은 23.6  $\mu$ g (표준 편차 = 0.1  $\mu$ g)이었다. 파상풍 톡소이드 텁-함량은 21.7  $\mu$ g (표준 편차 = 1.2  $\mu$ g)으로 측정되었다.

[0095] 실시예 10

[0096] 폴리비닐피롤리돈 (PVP) 원액은 825 mg PVP (Plasdone(등록상표) K-29/32, Povidone USP, 아이에스피 테크놀로지스 (ISP Technologies, 미국 뉴저지주 웨인))를 25 mL 물에 첨가하고 PVP가 용해될 때까지 혼합함으로써 제조하였다. 원액은 50 mg 폴리소르베이트 80 (Tween(등록상표)-80, 시그마 케미칼 컴퍼니 (Sigma Chemical Co., 미국 미저리주 세인트루이스))을 25 mL 에탄올에 첨가함으로써 제조하였다. 희석 원액은 2 mL의 폴리소르베이트 원액을 18 mL 에탄올에 첨가함으로써 제조하였다. PVP 프라이밍 (priming) 용액은 1 mL의 PVP 원액을 9 mL의 희석 폴리소르베이트 원액에 첨가함으로써 제조하였다. 마이크로니들 어레이를 니들이 위쪽을 향하도록 하여 평평한 표면 상에 놓고, PVP 프라이밍 용액의 30  $\mu$ L 분취액을 피펫을 사용하여 어레이의 중심에 도포하고 어레이를 가로질러 펼쳐지도록 하였다. PVP 프라이밍 용액을 주변 조건에서 건조시켰다.

[0097] Tween(등록상표)-80 (90 mg)을 물 (30 mL)에 첨가하여 농도 3 mg/mL의 Tween(등록상표)-80 원액을 제조하였다. PVP (1.8 g)을 물 (20 mL)에 첨가하여 농도 90 mg/mL의 PVP 원액을 제조하였다. 수크로스 (1.8 g)을 물 (20 mL)에 첨가하여 농도 90 mg/mL의 수크로스 원액을 제조하였다. 시트르산칼륨 (1.8 g)을 물 (20 mL)에 첨가하여 농도 90 mg/mL의 시트르산칼륨 원액을 제조하였다. 파상풍 톡소이드 (스태턴스 세럼 인스티튜트 로트 92-1, 888 Lf/mL)를 Tween(등록상표)-80, PVP, 수크로스 및 시트르산칼륨 원액의 분취액과 혼합함으로써 항원 코팅 제제를 제조하였다.

[0098] 마스킹 액체 (FC-43 FLUORINERT™ Electronic Liquid)의 분취액 (15  $\mu$ L)을 피펫을 사용하여 어레이의 중심에 도포하고 어레이를 가로질러 펼쳐지도록 하였다. 항원 코팅 제제의 10  $\mu$ L 분취액을 피펫을 사용하여 어레이 상의 마스킹 액체의 중심에 도포하였다. 도포된 항원 코팅 제제 내의 파상풍 톡소이드의 명목량은 10  $\mu$ g이었다. 도포된 항원 코팅 제제 내의 Tween(등록상표)-80의 명목량은 6  $\mu$ g이었다. PVP, 수크로스, 및 시트르산칼륨의 명목량은 100  $\mu$ g이었다. 항원 코팅 제제 및 마스킹 액체를 주변 조건에서 약 30분 동안 건조시켜 어레이 상에 건조된 항원 코팅을 제공하였다. 역상 HPLC에 의해 측정한 파상풍 톡소이드 총-어레이 함량은 11.9  $\mu$ g (표준 편차 = 0.5  $\mu$ g)이었다. 파상풍 톡소이드 텁-함량은 5.0  $\mu$ g (표준 편차 = 1.2  $\mu$ g)으로 측정되었다.

[0099] 실시예 11-14

[0100] 코팅된 어레이를 실시예 10에 설명된 절차에 따라 제조하되, PVP, 수크로스 및 시트르산칼륨의 명목량을 표 2에 나타낸 바와 같이 변화시켰다. 역상 HPLC에 의해 측정한 코팅된 어레이의 파상풍 톡소이드 함량, 및 마이크로니들의 텁 상의 파상풍 톡소이드 함량을 측정하였다. 결과를 표 2에 요약한다.

**표 2**

실시예	파상풍 톡소이드 함량				
	PVP [ $\mu$ g]	수크로스 [ $\mu$ g]	시트르산칼륨 [ $\mu$ g]	총-어레이 평균 (표준 편차) [ $\mu$ g]	텅-함량 평균 (표준 편차) [ $\mu$ g]
10	100	100	100	11.9 (0.5)	5.0 (1.2)
11	100	100	10	13.1 (0.4)	8.5 (0.5)
12	10	10	100	11.6 (0.8)	9.3 (1.3)
13	10	100	10	11.5 (0.3)	9.1 (1.4)
14	100	10	10	12.3 (0.3)	6.9 (0.7)

[0102] 생체내 파상풍 톡소이드 침적

[0103] 마이크로니들 장치는 실시예 10 내지 14에 설명된 바와 같은 항원 코팅된 어레이를 접착제 백킹에 부착시킴으로

써 제조하였다. 어레이를 그 개시내용을 본원에 참고로 포함하는 미국 특허 출원 60/578,651에 일반적으로 설명된 바와 같이 어플리케이터를 사용하여 무모 (hairless) 기니아 피그에 적용하였다. 어플리케이터 피스톤 질량은 5.08 g이고, 장치는 8.07 m/s의 속도로 적용하였다. 장치를 갈비뼈 아래 골반 바로 위의 복부의 연조직 및 하부 등 상의 근육 상의 부위에 적용하였다. 적용 부위를 70% 이소프로필 알콜로 세정하고, 장치 적용 전에 적어도 30초 동안 공기 건조시켰다. 장치 (N = 5)를 명시된 시점에 제거하고, 어레이 상에 남아있는 파상풍 톡소이드 함량을 HPLC에 의해 측정하였다. 결과를 표 3에 요약한다.

표 3

[0104]	파상풍 톡소이드 함량 [ $\mu\text{g}$ ]					
	어레이 실시예	T= 0분	T= 1분	T= 5분	T= 10분	T= 20분
10	11.9	9.8	10.3	8.6	8.1	
11	13.1	10.9	10.1	8.2	8.1	
12	11.6	9.1	8.1	7.6	6.3	
13	11.5	9.9	8.6	8.2	7.0	
14	12.3	11.1	9.8	10.0	8.5	

[0105] 실시예 15

폴리비닐 알콜 프라이밍 용액을 다음과 같이 제조하였다. 일정량 (250 mg)의 폴리비닐 알콜 (80% 가수분해된, 전형적인  $M_w = 9,000 - 10,000$ , CAS 9002-89-5, 알드리치 (Aldrich, 미국 미저리주 세인트루이스))을 물 (25 mL)에 첨가하여 폴리비닐 알콜 원액을 제조하였다. 폴리비닐 알콜 원액의 분취액 (2 mL)을 에탄올 (18 mL)에 첨가하여 폴리비닐 알콜 프라이밍 용액을 제조하였다. 마이크로니들 어레이를 니들이 위쪽을 향하도록 하여 평평한 표면 상에 놓고, 폴리비닐 알콜 프라이밍 용액의 30  $\mu\text{L}$  분취액을 피펫을 사용하여 어레이의 중심에 도포하고 어레이를 가로질러 펼쳐지도록 하였다. 폴리비닐 알콜 프라이밍 용액을 주변 조건에서 건조시켰다. 이어서, 마스킹 액체 (FC-43 FLUORINERT<sup>TM</sup> Electronic Liquid)의 분취액 (15  $\mu\text{L}$ )을 피펫을 사용하여 어레이의 중심에 도포하고 어레이를 가로질러 펼쳐지도록 하였다. 항원 코팅 제제의 10  $\mu\text{L}$  분취액을 피펫을 사용하여 어레이 상의 마스킹 액체의 중심에 도포하였다. 항원 코팅 제제는 실시예 10에 설명된 일반적인 절차에 따라 제조하였다. 도포된 항원 코팅 제제 내의 파상풍 톡소이드의 명목량은 10  $\mu\text{g}$ 이었다. 도포된 항원 코팅 제제 내의 Tween(등록상표)-80의 명목량은 6  $\mu\text{g}$ 이었다. PVP, 수크로스, 및 시트르산칼륨의 명목량은 100  $\mu\text{g}$ 이었다. 항원 코팅 제제 및 마스킹 액체를 주변 조건에서 약 30분 동안 건조시켜 어레이 상에 건조된 항원 코팅을 제공하였다. 역상 HPLC에 의해 측정한 파상풍 톡소이드 총-어레이 함량은 10.4  $\mu\text{g}$  (표준 편차 = 0.7  $\mu\text{g}$ )이었다. 파상풍 톡소이드 텁-함량은 9.3  $\mu\text{g}$  (표준 편차 = 0.4  $\mu\text{g}$ )으로 측정되었다.

[0107] 실시예 16-23

코팅된 어레이를 실시예 15에 설명된 절차에 따라 제조하되, PVP, 수크로스 및 시트르산칼륨의 명목량을 표 4에 나타낸 바와 같이 변화시켰다. 역상 HPLC에 의해 측정한 코팅된 어레이의 파상풍 톡소이드 함량, 및 마이크로니들의 텁 상의 파상풍 톡소이드 함량을 측정하였다. 결과를 표 4에 나타낸다.

표 4

[0109]	파상풍 톡소이드 함량					
	실시예	PVP [ $\mu\text{g}$ ]	수크로스 [ $\mu\text{g}$ ]	시트르산칼륨 [ $\mu\text{g}$ ]	총-어레이 평균 (표준 편차) [ $\mu\text{g}$ ]	텅-함량 평균 (표준 편차) [ $\mu\text{g}$ ]
15	100	100	100	10.4 (0.7)	9.3 (0.4)	
16	100	100	10	10.4 (0.3)	8.2 (0.8)	
17	100	10	100	10.2 (0.6)	9.1 (0.3)	
18	10	100	100	9.5 (0.9)	6.7 (1.0)	
19	10	10	100	9.3 (0.4)	5.8 (1.1)	
20	10	100	10	9.5 (0.5)	6.9 (0.9)	
21	100	10	10	10.2 (0.4)	5.6 (1.4)	
22	10	10	10	7.9 (0.2)	4.5 (0.7)	
23	55	55	55	10.6 (0.4)	8.4 (0.5)	

[0110] 실시예 24

코팅된 어레이는 실시예 16에 설명된 절차에 따라 제조하였다. 역상 HPLC에 의해 측정한 파상풍 톡소이드 총-어레이 함량은  $10.7 \mu\text{g}$  (표준 편차 =  $0.9 \mu\text{g}$ )이었다. 파상풍 톡소이드 텁-함량은  $8.7 \mu\text{g}$  (표준 편차 =  $0.6 \mu\text{g}$ )으로 측정되었다. 어레이를 "생체내 파상풍 톡소이드 침적" 섹션에서 상기 설명된 바와 같이 무모 기니아 피그에 적용하였다. 무모 기니아 피그로부터 제거 후에 어레이 상에 남은 파상풍 톡소이드의 양을 HPLC에 의해 측정하였다. 결과를 표 5에 요약한다.

[0112] 실시예 25

코팅된 어레이는 실시예 17에 설명된 절차에 따라 제조하였다. 역상 HPLC에 의해 측정한 파상풍 톡소이드 총-어레이 함량은  $11.4 \mu\text{g}$  (표준 편차 =  $0.3 \mu\text{g}$ )이었다. 파상풍 톡소이드 텁-함량은  $8.6 \mu\text{g}$  (표준 편차 =  $0.5 \mu\text{g}$ )으로 측정되었다. 어레이를 "생체내 파상풍 톡소이드 침적" 섹션에서 상기 설명된 바와 같이 무모 기니아 피그에 적용하였다. 무모 기니아 피그로부터 제거 후 어레이 상에 남은 파상풍 톡소이드의 양을 HPLC에 의해 측정하였다. 결과를 표 5에 요약한다.

[0113] 실시예 26

코팅된 어레이는 실시예 18에 설명된 절차에 따라 제조하였다. 역상 HPLC에 의해 측정한 파상풍 톡소이드 총-어레이 함량은  $10.8 \mu\text{g}$  (표준 편차 =  $0.3 \mu\text{g}$ )이었다. 파상풍 톡소이드 텁-함량은  $6.8 \mu\text{g}$  (표준 편차 =  $0.9 \mu\text{g}$ )으로 측정되었다. 어레이를 "생체내 파상풍 톡소이드 침적" 섹션에서 상기 설명된 바와 같이 무모 기니아 피그에 적용하였다. 무모 기니아 피그로부터 제거 후 어레이 상에 남은 파상풍 톡소이드의 양을 HPLC에 의해 측정하였다. 결과를 표 5에 요약한다.

[0114] 실시예 27

코팅된 어레이는 실시예 22에 설명된 절차에 따라 제조하였다. 역상 HPLC에 의해 측정한 파상풍 톡소이드 총-어레이 함량은  $11.7 \mu\text{g}$  (표준 편차 =  $0.3 \mu\text{g}$ )이었다. 파상풍 톡소이드 텁-함량은  $5.3 \mu\text{g}$  (표준 편차 =  $1.0 \mu\text{g}$ )으로 측정되었다. 어레이를 "생체내 파상풍 톡소이드 침적" 섹션에서 상기 설명된 바와 같이 무모 기니아 피그에 적용하였다. 무모 기니아 피그로부터 제거 후 어레이 상에 남은 파상풍 톡소이드의 양을 HPLC에 의해 측정하였다. 결과를 표 5에 요약한다.

**표 5**

파상풍 톡소이드 함량 [ $\mu\text{g}$ ]					
어레이 실시예	T= 0분	T= 1분	T= 5분	T= 10분	T= 20분
24	10.7	10.6	8.8	7.8	6.3
25	11.4	10.2	8.4	8.1	7.3
26	10.8	9.3	9.2	8.4	7.5
27	11.7	9.7	9.7	8.3	7.9

[0119] 실시예 28

마이크로니들 어레이는 상기한 바와 같이 제조하고 다음과 같이 처리하였다. 어레이를 Plasma-Therm VII 7000 시리즈 플라즈마 프로세싱 시스템을 사용하여 플라즈마 처리하였다. 테트라메틸 실란 (150 표준 세제곱센티미터/분,  $\text{sccm}$ ) 및 산소 (200  $\text{sccm}$ ) 기체의 혼합물을 15초 동안 인가된 2000 W RF 출력으로 압력을 가하지 않은 플라즈마 내에 공급함으로써, 다이아몬드 유사 유리 박막을 플라즈마 침적을 통해 형성하였다. 이어서, 어레이를 150  $\text{mTorr}$ 의 압력 하에 300 W 출력으로 60초 동안 산소 플라즈마 (400  $\text{sccm}$ )로 후속적으로 처리하여, 표면 원자층으로부터 원소 및 공유 결합된 탄소를 제거하고 표면을 친수성으로 만들었다.

[0120] 마스킹 액체 (FC-43 FLUORINERT™ Electronic Liquid)의 분취액 (15  $\mu\text{L}$ )을 피펫을 사용하여 어레이의 중심에 도포하고 어레이를 가로질러 펼쳐지도록 하였다. 항원 코팅 제제의 10  $\mu\text{L}$  분취액을 피펫을 사용하여 어레이 상의 마스킹 액체의 중심에 도포하였다. 항원 코팅 제제는 실시예 10에 설명된 일반적인 절차에 따라 제조하였

다. 도포된 항원 코팅 제제 내의 파상풍 톡소이드의 명목량은 10  $\mu\text{g}$ 이었다. 도포된 항원 코팅 제제 내의 Tween(등록상표)-80의 명목량은 6  $\mu\text{g}$ 이었다. PVP, 수크로스 및 시트르산칼륨의 명목량은 100  $\mu\text{g}$ 이었다. 항원 코팅 제제 및 마스킹 액체를 주변 조건에서 약 30분 동안 건조시켜 어레이 상에 건조된 항원 코팅을 제공하였다. 역상 HPLC에 의해 측정한 파상풍 톡소이드 총-어레이 함량은 12.1  $\mu\text{g}$  (표준 편차 = 0.6  $\mu\text{g}$ )이었다. 파상풍 톡소이드 텁-함량은 9.6  $\mu\text{g}$  (표준 편차 = 1.2  $\mu\text{g}$ )으로 측정되었다. 어레이를 "생체내 파상풍 톡소이드 침적" 섹션에서 상기 설명된 바와 같이 무모 기니아 피그에 적용하였다. 무모 기니아 피그로부터 제거 후 어레이 상에 남은 파상풍 톡소이드의 양을 HPLC에 의해 측정하였다. 결과를 표 7에 요약한다.

[0122] 실시예 29-32

[0123] 코팅된 어레이를 실시예 28에 설명된 절차에 따라 제조하되, PVP, 수크로스 및 시트르산칼륨의 명목량을 표 6에 나타낸 바와 같이 변화시켰다. 역상 HPLC에 의해 측정한 코팅된 어레이의 파상풍 톡소이드 함량 및 마이크로니들의 텁 상의 파상풍 톡소이드 함량을 측정하였다. 결과를 표 6에 나타낸다. 어레이를 "생체내 파상풍 톡소이드 침적" 섹션에서 상기 설명된 바와 같이 무모 기니아 피그에 적용하였다. 무모 기니아 피그로부터 제거 후 어레이 상에 남은 파상풍 톡소이드의 양을 HPLC에 의해 측정하였다. 결과를 표 7에 요약한다.

**표 6**

실시예	파상풍 톡소이드 함량				
	PVP [ $\mu\text{g}$ ]	수크로스 [ $\mu\text{g}$ ]	시트르산칼륨 [ $\mu\text{g}$ ]	총-어레이 평균 (표준 편차) [ $\mu\text{g}$ ]	텅-함량 평균 (표준 편차) [ $\mu\text{g}$ ]
28	100	100	100	12.1 (0.6)	9.6 (1.2)
29	100	100	10	12.4 (0.4)	9.3 (1.7)
30	10	10	100	12.3 (0.4)	8.3 (0.8)
31	10	100	10	11.3 (0.4)	8.3 (1.3)
32	100	10	10	12.3 (0.3)	8.4 (2.0)

**표 7**

어레이 실시예	파상풍 톡소이드 함량 [ $\mu\text{g}$ ]				
	T= 0분	T= 1분	T= 5분	T= 10분	T= 20분
28	12.1	9.6	9.7	8.0	8.4
29	12.4	10.5	9.8	8.4	7.9
30	12.3	10.7	10.4	10.1	10.2
31	11.3	8.4	9.1	8.3	7.6
32	12.3	10.4	9.5	7.7	8.2

[0126] 실시예 33

[0127] 수크로스 (1.053 g) 및 Tween(등록상표)-80 (0.1053 g)을 100 mL의 물 중에 혼합함으로써 원액을 제조하였다. 일정량 (1.0 mL)의 0.02 미크론 형광 비드 (FluoSpheres 카르복실레이트-변형 미세구, 적색 형광 (580/605), 2.0% 고형분, 몰래큘라 프로브스, 인크. (Molecular Probes, Inc., 미국 오레곤주 유진))를 19 mL의 수크로스 원액에 첨가하여 코팅 제제를 제조하였다. 수크로스의 명목 농도는 1.0% (w/v)이고, Tween(등록상표)-80은 0.1% (w/v)이고, 형광 비드는 0.1% (w/v)이었다.

[0128] 마이크로니들 어레이는 상기한 바와 같이 제조하고 다음과 같이 처리하였다. 어레이를 Plasma-Therm VII 7000 시리즈 플라즈마 프로세싱 시스템을 사용하여 플라즈마 처리하였다. 테트라메틸 실란 (150 표준 세제곱센티미터/분, sccm) 및 산소 (500 sccm) 기체의 혼합물을 2분 동안 인가된 500 W RF 출력으로 300 mTorr의 압력 하에 플라즈마를 형성하도록 공급함으로써, 다이아몬드 유사 유리 박막을 플라즈마 침적을 통해 형성하였다. 이어서, 어레이를 300 mTorr의 압력 하에 300 W 출력으로 2분 동안 산소 플라즈마 (500 sccm)로 후속적으로 처리하여, 표면 원자층으로부터 원소 및 공유 결합된 탄소를 제거하고 표면을 친수성으로 만들었다. 평평한 폴리

카르보네이트 시트의 동등한 표면 처리로 실온에서 탈이온수를 사용하여 진행 접촉각이 8° 인 물질을 생성시켰다.

[0129] 처리된 마이크로니들 어레이를 니들이 위쪽을 향하도록 하여 평평한 표면 상에 놓았다. FC-43 FLUORINERT™ Electronic Liquid를 마스킹 액체로서 사용하였다. 마스킹 액체의 분취액 (15  $\mu$ L)을 피펫을 사용하여 어레이의 중심에 도포하고 어레이를 가로질러 펼쳐지도록 하였다. 코팅 제제의 10  $\mu$ L 분취액을 피펫을 사용하여 어레이 상의 마스킹 액체의 중심에 도포하고 펼쳐지도록 하였다. 코팅 제제 및 마스킹 액체를 주변 조건에서 적어도 12시간 동안 건조시켜 어레이 상에 건조된 코팅을 제공하였다. 어레이를 관찰 (visual) 현미경에 의해 관찰하고, 건조된 코팅에 의해 덮인 마이크로니들의 백분율을 측정하였다. 약 100%의 마이크로니들이 건조된 코팅에 의해 덮였다.

#### 실시예 34

[0131] 마이크로니들 어레이는 실시예 33에 설명된 바와 같이 코팅하되, 다이아몬드 유사 유리 박막은 테트라메틸 실란 (50 sccm) 및 산소 (500 sccm)의 혼합물을 사용하여 형성하였다. 평평한 폴리카르보네이트 시트의 동등한 표면 처리로 실온에서 탈이온수를 사용하여 진행 접촉각을 갖는 물질을 생성하였다. 어레이를 관찰 현미경에 의해 관찰하고, 건조된 코팅에 의해 덮인 마이크로니들의 백분율을 측정하였다. 약 24%의 마이크로니들이 건조된 코팅으로 덮였다.

#### 실시예 35

[0133] 마이크로니들 어레이는 실시예 33에 설명된 바와 같이 코팅하되, 다이아몬드 유사 유리 박막은 테트라메틸 실란 (150 sccm) 및 산소 (500 sccm)의 혼합물을 사용하여 형성하였다. 평평한 폴리카르보네이트 시트의 동등한 표면 처리로 실온에서 탈이온수를 사용하여 40°의 진행 접촉각을 갖는 물질을 생성하였다. 어레이를 관찰 현미경에 의해 관찰하고, 건조된 코팅에 의해 덮인 마이크로니들의 백분율을 측정하였다. 약 20%의 마이크로니들이 건조된 코팅으로 덮였다.

#### 실시예 36

[0135] 마이크로니들 어레이는 실시예 33에 설명된 바와 같이 코팅하되, 명목 수크로스 농도가 25% (w/v)인 코팅 제제를 제조하였다. 어레이를 관찰 현미경에 의해 관찰하고, 건조된 코팅에 의해 덮인 마이크로니들의 백분율을 측정하였다. 약 61%의 마이크로니들이 건조된 코팅으로 덮였다.

#### 실시예 37

[0137] 마이크로니들 어레이는 실시예 34에 설명된 바와 같이 코팅하되, 명목 수크로스 농도가 25% (w/v)인 코팅 제제를 제조하였다. 어레이를 관찰 현미경에 의해 관찰하고, 건조된 코팅에 의해 덮인 마이크로니들의 백분율을 측정하였다. 약 27%의 마이크로니들이 건조된 코팅으로 덮였다.

#### 실시예 38

[0139] 마이크로니들 어레이는 실시예 35에 설명된 바와 같이 코팅하되, 명목 수크로스 농도가 25% (w/v)인 코팅 제제를 제조하였다. 어레이를 관찰 현미경에 의해 관찰하고, 건조된 코팅에 의해 덮인 마이크로니들의 백분율을 측정하였다. 약 19%의 마이크로니들이 건조된 코팅으로 덮였다.

[0140] 본 발명은 그의 몇몇 실시태양을 참조하여 설명하였다. 상기 상세한 설명 및 실시예는 단지 이해의 명료함을 위해 제공되었고, 그로부터 불필요한 제한은 없는 것을 이해해야 한다. 본 발명의 취지와 범위를 벗어나지 않으면서 설명된 실시태양에 많은 변화가 이루어질 수 있음이 당업자에게 명백할 것이다. 따라서, 본 발명의 범위는 본원에 설명된 조성 및 구조의 정확한 상세내용으로 제한되어서는 안되면, 대신 하기 청구의 범위의 언어에 의해 제한된다.

### 도면의 간단한 설명

[0017] 이제 본 발명의 바람직한 실시태양을 첨부된 도면을 참조하여 아래에서 보다 상세히 설명할 것이다.

[0018] 도 1은 비코팅된 마이크로니들 어레이의 개략적 단면도이다.

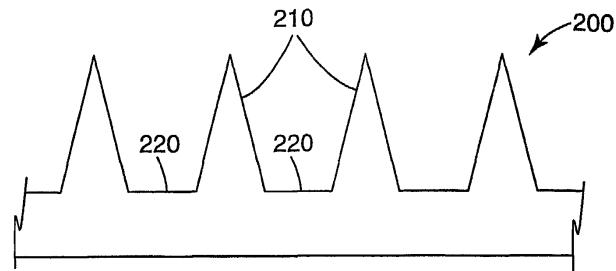
[0019] 도 2는 기판에 도포된 마스킹 액체를 갖는 어레이의 개략적 단면도이다.

[0020] 도 3A는 도포된 코팅 유체를 갖는 어레이의 개략적 단면도이다.

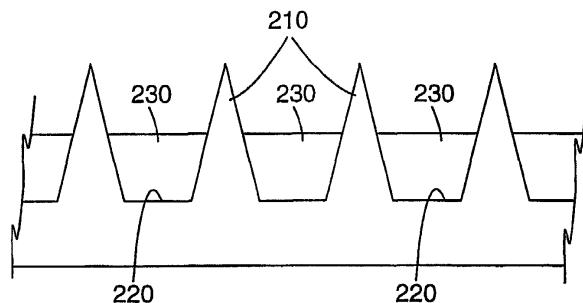
- [0021] 도 3B는 코팅 유체의 일부가 증발될 때 어레이의 개략적 단면도이다.
- [0022] 도 3C는 코팅 유체가 증발되어 건조된 코팅을 남길 때 어레이의 개략적 단면도이다.
- [0023] 도 3D는 마스킹 액체의 일부가 증발될 때 어레이의 개략적 단면도이다.
- [0024] 도 3E는 마스킹 액체가 증발되어 니들 텁 상에 건조된 코팅을 갖는 어레이를 남길 때 어레이의 개략적 단면도이다.
- [0025] 도 4는 기판에 도포된 마스킹 액체를 갖는 마이크로니들 어레이의 다른 실시태양의 개략적 단면도이다.
- [0026] 도 5는 도포된 마스킹 필름을 갖는 마이크로니들 어레이의 개략적 단면도이다.
- [0027] 도 6A 및 6B는 도포된 코팅 유체를 갖는 도 5의 마이크로니들 어레이의 개략적 단면도 및 평면도이다.
- [0028] 도 6C는 코팅이 증발되어 건조된 코팅을 남길 때 어레이의 개략적 단면도이다.
- [0029] 도 7은 패치 (patch) 마이크로니들 장치의 개략적 정면도이다.

### 도면

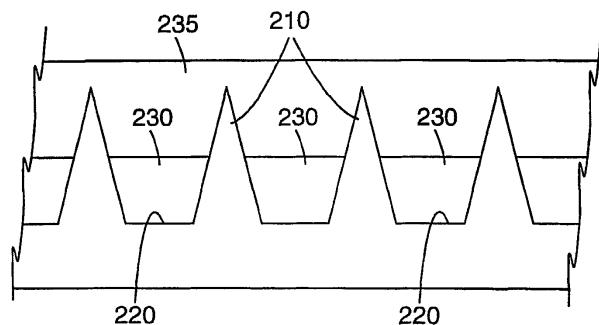
#### 도면1



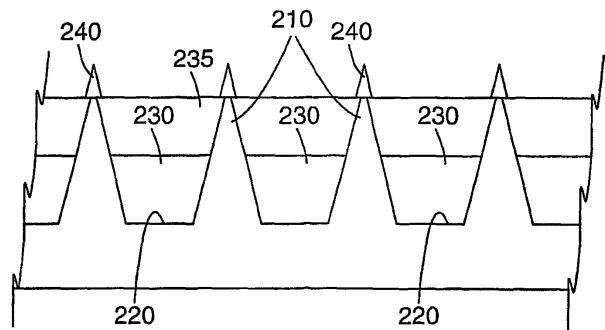
#### 도면2



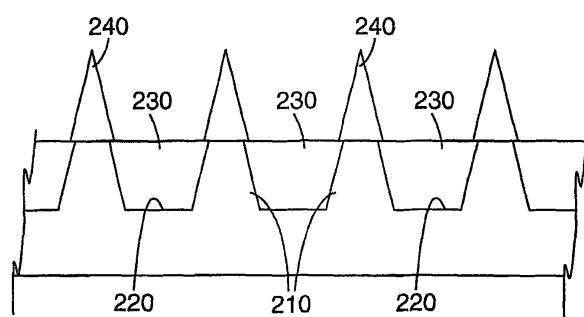
#### 도면3A



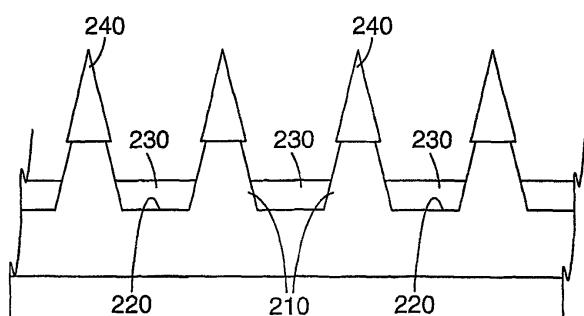
도면3B



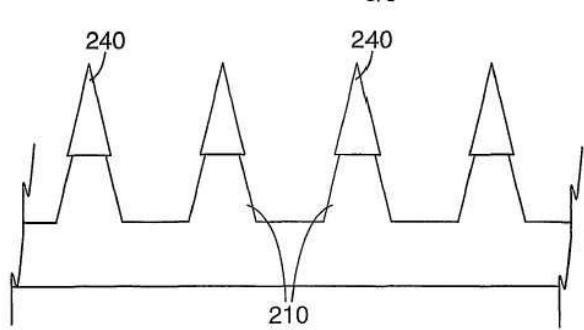
도면3C



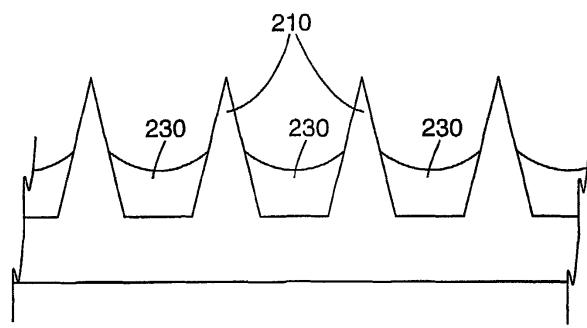
도면3D



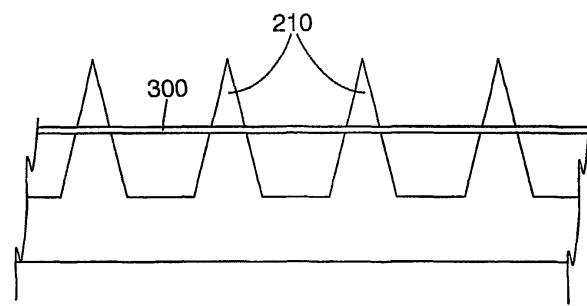
도면3E



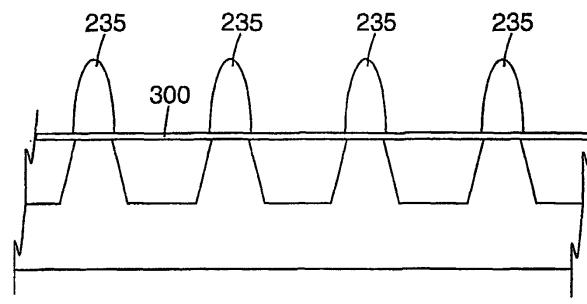
도면4



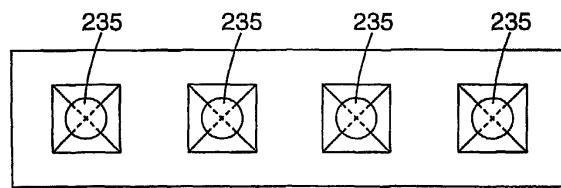
도면5



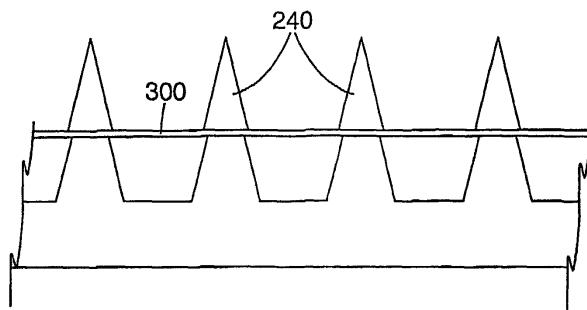
도면6A



도면6B



도면6C



도면7

