

Microstereolithography와 soft-mold 기법을 이용한 약물형 마이크로 니들 어레이 제작

Fabrication of the Drug type Microneedle array by using Microstereolithography and soft-mold

*박인배¹, 하영명¹, #이석희²

*I. B. Park¹, Y. M. Ha¹, #S. H. Lee(Sehlee@pusan.ac.kr)²

¹ 부산대학교 대학원 기계공학부, ² 부산대학교 기계공학부

Key words : Microstereolithography(μ SL), Transdermal drug delivery system(TDDS), Microneedle, Poly(proplene furmarate)(PPF)

1. 서론

약물 전달 기법중 인체의 경피를 통해 약물을 전달하는 방법을 Transdermal drug delivery system(TDDS)라 한다[1]. 이러한 방법은 위장 및 간에서 약물이 분해되는 구강을 통한 투여 방법보다 장기에 미치는 부작용이 적고, 빠른 효능을 가질 수 있다, 그러나 TDDS 기법은 경피에 자극이나 손상을 줘 인체로의 약물을 투여해야 하는 단점을 지닌다. 이러한 선행 연구는 경피에 미세한 상처나 천공을 뚫어 약물을 도포하는 방법과 전기 자극을 이용해 약물의 흡수를 높이는 방법등 여러 방식의 연구들이 진행되었다. 그러나 치료 시간에 비해 경피를 통해 약물의 흡수력을 높이기엔 부족해 응용 연구가 진행되지 않았다. 이와 비슷하게 경피를 물리적으로 뚫어 약물을 전달하는 주사기는 충분한 약물량과 효능으로 전세계적으로 하루에 1천만이 사용하고 있다. 이러한 장점에도 불구하고 주사기로 인한 지속적인 치료는 환자에게 심각한 스트레스를 야기 시키며, 개인소지와 치료가 까다로운 단점이 있다. 이러한 단점을 해결하기 위해 미세 구조물 제작에 대한 연구가 활발히 진행됨에 따라 모기 주둥이를 모태로 고통 없이 약물을 투여할 수 있는 마이크로 니들이 연구되고 있다. 기존의 주사기가 피부의 피하조직 또는 근육에 약물을 전달하는 것에 반해 마이크로 니들은 통점이 존재하지 않는 표피를 관통해 진피사이에서 약물의 전달이 이뤄진다. 그러므로 마이크로 대의 크기로 적은 강성을 가지며 삽입 시 인체 내에서 파손되는 경우 치명적일 수 있다는 단점을 가진다. 현재 마이크로 니들의 연구는 생분해성 소재로 피부에서 삽입력을 높이기 위해 니들의 최적 연구와 내부 흡을 뚫어 약물을 전달하기 위한 목적으로 진행되고 있다. 그러나 이러한 연구는 주사기의 약물량만큼 전달하기 위해선 X by X만큼의 마이크로 니들을 배열해야 하고, 긴 주입시간이 필요하다. 이 경우 적은 스트레스로 약물을 전달하는 마이크로 니들의 장점을 부각시킬 수 없다. 본 연구에서는 마이크로 니들을 생체분해성을 가진 PPF를 사용해 제작하고 인체에서 미세량으로 효능을 가지는 약물인 알부민을 첨가해 제작한다. 이것은 이전의 마이크로 니들과 같이 인체 속에서 약물전달을 이루며, 인체 조직에 Implant되어 PPF의 생분해기간에 따라 이뤄지므로 지방성 약물 지지체로 사용될 수 있다는 점에서 차이가 있다.

2. Microstereolithography(μ SL)

본 연구에서 μ SL은 Fig. 1과 같이 동적 패턴 이미지 생성기인 DMD(Dynamic Mirror Device)를 기반으로 365nm 파장의 UV를 소스로 하고 있다. 가공순서는 제작할 미세구조물을 3D 설계틀로 STL파일을 생성한다. 이러한 STL파일을 Z축의 적층두께만큼 단면 슬라이스를 실시해 각 단면마다 Bitmap으로 저장된다. 이렇게 제작된 Bitmap은 슬라이스된 차례로 DMD에 전송되며 램프에서 주사된 광은 DMD의 패턴에 의해 반사된다. 이후 광 패턴을 튜브 렌즈로 전달하여 평행하게 반사 미러에 반사되면서 10배율의 대물렌즈로 입사된다. 이렇게 도달한 이미지는 대물렌즈만큼의 축소율을 가지고 광경화성 수지의 자유표면에 도달되어 레진

이 경화되고 도포를 위해 Z축이 하강한 후 다음 경화를 위한 레진의 자유 액면과 적층두께만큼 상승한다. 이러한 공정들이 반복되면서 적층을 이뤄 미세구조물이 완성된다.

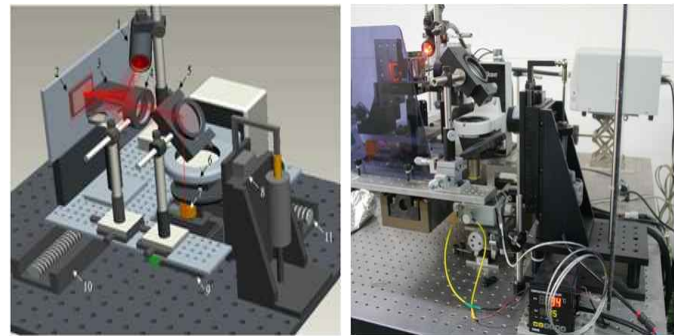


Fig. 1 Schematic of microstereolithography using dynamic mirror device 1.Optical fiber and fiber end, 2.DMD module 3. Prism 4. Tube lens 5. Reflect mirror 6.Focusing unit 7.Objective lens 8. Vat 9. Z-axis 10,11. X-Y axis — Light pass

3. Biomaterial

3.1 PPF synthesis

PPF의 제작은 2단계의 반응과정과 정제를 거쳐 제작되었다. 1차 반응에서는 동일하게 1mol의 Diacrylate fumarate(Acros Organics)와 3mol의 1,2 propanediol(Acros Organics), 촉매인 ZnCl₂(Fisher Chemicals) 0.01mol과 radical inhibitor인 hydroquinone(Acros Organics)을 0.002mol로 혼합해 질소 하에서 100도에서 150도까지 20분마다 10도씩 증가시켜 총 7시간을 걸쳐 byproduct인 에테르의 양으로 1차 Reaction를 확인했다. 2차반응은 진공 하에서 Transesterification time을 byproduct인 1,2 propanediol의 양으로 확인했다. 이후 2번의 정제를 통해 Gel Permeation Chromatography(GPC)로 측정된 결과 평균 Molecular weight가 1700를 가지는 PPF를 제작하였다. 이렇게 제작된 PPF는 점성이 높아 자유 액면을 사용하는 μ SL에 사용하기에 적당하지 않다. 점성을 낮추기 위해 제작된 PPF에 Diacrylate fumarate(DEF)를 7:3으로 혼합하고, Photoinitiator인 Bis(2,4,6-trimethylbenzoyl) phenylphosphine oxide(BAPO)를 2wt% 첨가하여 40도에서 5day 동안 밀폐시켜 magnetic stir로 혼합 하였다.

3.2 Material properties

제작되어진 PPF/DEF의 점성은 DEF를 첨가하더라도 μ SL에서 미세구조물을 제작하기엔 높은 면이 있어 PPF/DEF에 온도를 가하면서 점성테스트기(SV-10, AND)로 점성을 측정했다. μ SL의 자유 액면에서의 레진의 점성은 낮을수록 가공성이 좋으며 실험적으로 ~100cps일 경우 가공이 가능하다. Fig.2에서 100cps이하로 점성을 낮추기 위해서는 45°C이상의 가열이 필요하기 때문에 vat의 사면에 100°C까지 가열이 가능한 열판을 설치하고 급가열로 인한 PPF/DEF의 변형을 줄이기 위해 vat과 열판사이에

ceramic을 넣고 PID Controller(TZN4S,Autonics)를 사용해 제어했다.

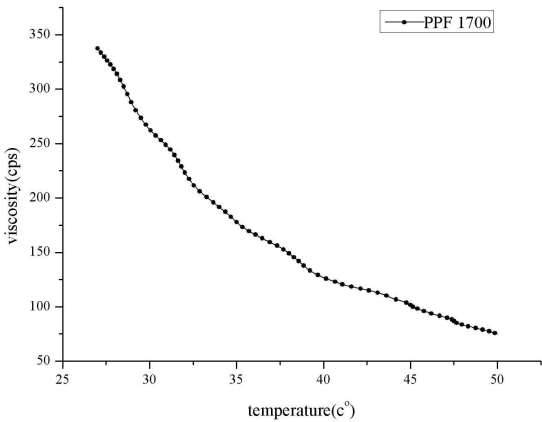


Fig.2 Measurement of PPF/DEF(7:3) viscosity according to temperature.

PPF/DEF의 압축강도를 알아보기 위해서 플라스틱 계열의 인장 시편인 ASTM D638에 따라 시편 제작용 몰드로 제작하고 쉽게 이형되도록 테프론 코팅을 실시하였다. 이렇게 제작된 시편 제작용 몰드에 PPF/DEF를 넣고 진공과 열을 가해 완전히 증착시킨 후 UV-Visible lamp에 10분간 노출시켜 고형 했다. 이후 후처리를 실시하고 인장시험기(DTU-900MHTM, DAEKYUNG TECH, Korea)에서 10개의 시편으로 10mm/min의 속도로 측정하였다. 그 결과 Tensile strength는 22MPa, Young's modulus는 270MPa로 측정되었으며, 큰 연성을 지님을 확인하였다.

3.3 Drug

본 연구에서 PPF/DEF소재의 마이크로 니들에 약물을 추가하기 위해서 약물을 PPF/DEF에 encapsulate화하는 방식을 선택했다 [2]. 고체인 Albumin을 생체적합성 용매인 N-methyl-2- pyrrolidone(NMP) 10g에 완전히 포화될 때까지 추가하고 PPF/DEF에 1wt.%첨가해 24시간동안 magnetic str로 혼합했다. 이렇게 제작된 PPF/DEF+Drug는 이전의 PPF/DEF로만 구성된 것에 비해 강성이 약해 MNP가 추가될수록 물성이 좋지 않음을 확인했다.

4. Microneedle array

4.1 마이크로 니들 형상

인체의 조직에 삽입되기 위한 마이크로 니들은 tip사이즈가 적을수록 삽입력이 높으며, 강성이 높을수록 부작용에 대한 안정성이 높다. 이점을 고려해 Fig. 3과 같은 3d 모델링을 실시하고 구조 해석툴을 사용해 삽입 시 발생하는 응력과 변형을 측정하였다.

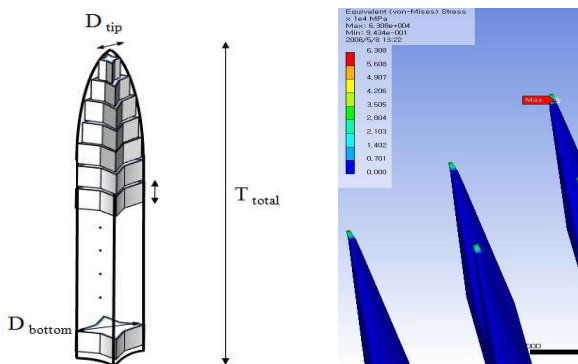


Fig. 3 Shape of microneedle array and measurement of insertion force(stress and deformation) microneedle array according to human-tissue : (D_{tip}:~5um, T_{total}:1500um, D_{bottom}:250, pressure 8MPa)

5. UV curing

PPF의 광 경화 가공정도는 Fig. 5와 같이 높은 가공정도를 요구하는 미세 구조물 제작에 적합하지 않다.

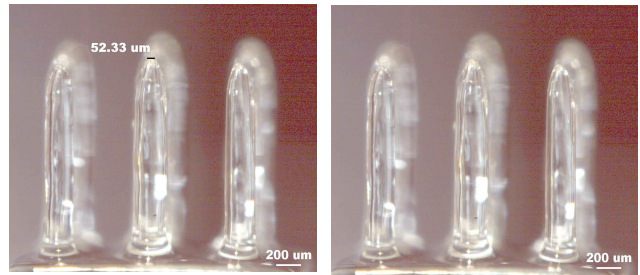


Fig. 5 Measurement of PPF workability according to microneedle shape

이러한 이유는 UV조사에너지가 Beerlambert 수식 중 액상에서 고체로 경화되기 위한 EC값이 크며, 마이크로 니들 팁이 ~5um이 내이기 때문에 더욱 높은 조사에너지를 요구하기 때문이다. 이를 고려해 광경화 가공정도가 좋은 레진을 사용해 Fig.4와 같은 마이크로 니들을 μSL로 제작하고 후처리 후 PDMS solution을 사용해 마이크로 니들 몰드를 제작하였다. PPF/DEF+Drug를 PDMS mold에 주입하고 1torr의 진공을 10분간 가한 뒤 UV-Visible 램프를 사용해 5분동안 노출시켰다.

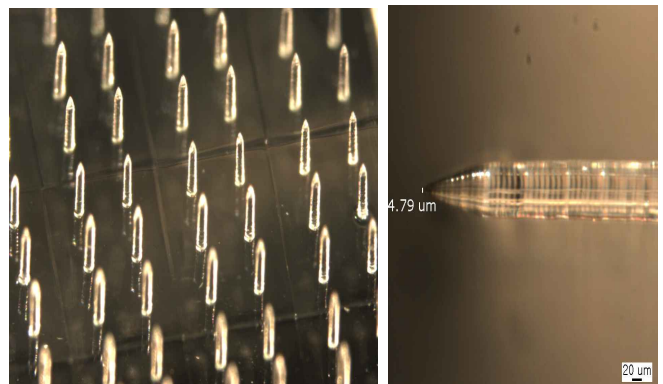


Fig. 6 Fabrication of PPF/DEF micro needle array with drug encapsulated

6. 결론

본 연구에서는 약물이 포함되어진 생체 분해성 마이크로 니들 어레이를 제작하였다. 이러한 마이크로 니들은 TDDS기법에 사용될 수 있으며, 특히 내시경을 통한 생체조직에 직접 투여가 가능하다. 또한 긴 생분해성을 가진 PPF로 제작되어져 지방성 약물체의 효과를 가질 수 있다. 현재 연구 진행단계로 확실한 분해시점을 결론 내릴 수 없으나 PPF의 분자량이 다른 연구들에 의하면 1주이내에 분해가 시작되며 완전히 분해되는 시점은~400일로 측정되었다. 차후 약물의 다양성과 생체 분해성, 독성등을 연구할 계획이다.

참고문헌

1. FYu Xie, Bai Xu, PhD, Yunhua Gao, "Controlled transdermal delivery of model drug compound by MEMS microneedle array", Nanomedicine vol.1, pp.184-190, 2005
2. H.Ueda, M. C. hacker, A. Haesslein, S. Jo, D. M Ammon, R.N. Borazjani, J. F. Kunzler, J. C. Salamone, A. G. Mikos, "Injectable, in situ forming poly(propylene fumarate)-based ocular drug delivery systems", J. Biomedical Material Research part A DOI 10. 1002