

Microstereolithography 를 이용한 생체분해성 마이크로 디바이스 제작 Fabrication of biodegradable micro device using Microstereolithography

*박인백¹, 이수도¹, 김재현¹, 권태완¹, 이석희²

*I. B. Park¹, S. D. Lee¹, J. H. Kim¹, T. W. Kwan¹, S. H. Lee(sehlee@pusan.ac.kr)²

¹ 부산대학교 대학원 지능기계공학과, ² 부산대학교 기계공학부

Key words : Microstereolithography(μ SL), Biodegradable, micro device

1. 서론

μ SL 은 3D 미세구조물의 복잡한 형상을 제작하는데 유연한 기법 중 하나이다. 복잡한 3D 미세 구조물의 응용은 나노. 마이크로 소자의 개발뿐만 아니라 Bio 소재를 이용해 생체의 조직재생을 위한 구조물의 역할까지 다양하다¹. 그 중 조직 재생용 스캐폴드(Scaffold)는 셀의 분열로 조직을 재생시키고 자체 분해되어서 없어지는 다공성 지지체이다. 이러한 지지체는 생체조직에 무해하며 재생될 때까지 유지되어야 하며, 재생 후 생체에서 분해되는 소재여야 한다. 그러나 Bio 소재를 사용하여 미세 구조물을 제작하기 위한 소재는 한정되어 있고, 가공방법 역시 까다롭다. 미세 조형 기법에 따라 Bio 소재의 가공방법을 변경시키면 생체 적합성과 분해성을 장담할 수 없다. 이를 고려해 본 연구에서는 μ SL 기법으로 미세 구조물을 가공하고 Soft-Mold 를 사용해 Bio 소재에 적합한 가공방법으로 사출해 마이크로 디바이스를 제작했다.

2. TDDS & Microneedle

본 연구에서 μ SL 기법과 Soft-mold 를 통해 제작한 마이크로 니들은 일반 주사기의 인체로 삽입 시 고통을 최소화할 수 있는 마이크로 디바이스이다. 일반 주사기일 경우 피하까지 삽입되어 약물을 이송시키는 데 반해 마이크로 니들은 진피직전까지 삽입되어 약물을 이송시킨다. 인체 피는 Fig. 1 과 같이 크게 표피, 진피, 피하로 이뤄져 있으며 표피는 각질을 포함하고 있다. 각질은 죽은 세포로 이뤄져 있으며 표피와 함께 신경과 혈관을 포함하고 있지 않다. 진피는 신경 및 미세 혈관을 포함하고 있으며 이러한 조직을 통해 약물을 투여하는 방법을 경피 약물전달 시스템(Transdermal Drug Delivery System: TDDS)이라 한다.

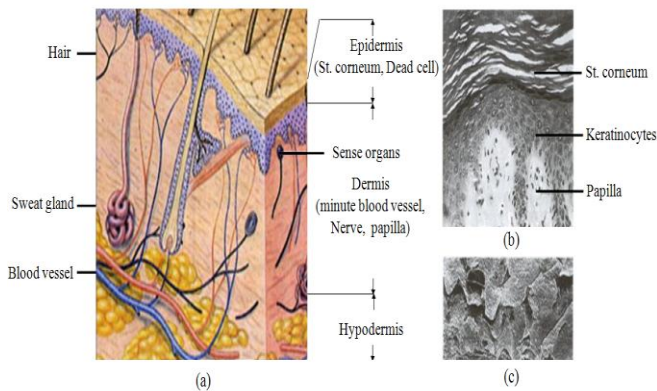


Fig. 1 Skin structure and an enlarged photograph of an electron microscope image of a skin section (a) Skin structure (b) enlarged photograph of an electron microscope image of a skin section (c) enlarged photograph of an electron microscope image of the stratum corneum.

이러한 TDDS 에서 마이크로 니들에 대한 연구는 많은 연구가 이뤄졌으나 큰 각광은 받지 못했다. 그 이유는 인체의 피부조직은 사람마다 다르고 인체 부위마다 다르기 때문에 무 고통을 보장할 수 없기 때문이다. 또한 미세 구조물임 동시에 고 세장비를 가진 마이크로 니들은 인체에 삽입 시 파손될 경우 심각한 부작용을 초래할 수 있다. 이를 고려해 우리는 약물을 지니고 진피까지 삽입하는 니들로 생체 분해성 및 강성이 높은 Bio 소재를 합성해 제작했다.

3. Microneedle 의 제작

인체 피부에 삽입이 쉽고 Bio 소재인 Poly(propylene fumarate)(PPF)의 강성에 적절한 마이크로 니들 형상을 설계했다². 1 차적으로 삽입이 쉬운 형태인 star 단면의 역삼각형 뿔을 Pro-e 를 사용해 실시했다. 이러한 설계를 피부삽입과 강성을 고려하기 위해 Ansys 로 형상 최적화를 실시했다. Fig. 2 는 μ SL 의 전체 시스템으로 구성요소와 photo-curable resin 을 사용해 제작 되어진 마이크로 니들의 형상을 나타냈다.

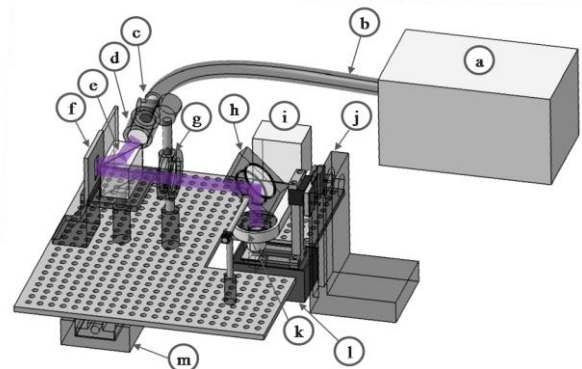


Fig. 2 Structure of SL system using DMD and Light pass, (a) Mercury Lamp(Expo s2000, 365nm filtered), (b)Optical fiber, (c) Fiber end, (d)Collimating lens, (e) Light tunnel, (f)DMD, (g) Tube lens, (h)Reflecting mirror, (i)Focusing lens & Adapter, (j) Z-axis stage, (k)Focus lens, (l) Resin vat, (m) X,Y-axis stage Light pass

Fig.3 의 마이크로 니들은 원기둥에 4 개의 날을 가진 3D 모델로 니들 삽입 시 피부 점성을 최소화하기 위한 형태이다. 이러한 4 개의 날은 동일 면적에 비해 삽입과 동시에 생기는 피부조직의 상처를 적게 만들고 피부와 니들의 접촉을 떨어지게 함으로서 쉽게 삽입이 된다. 또한 피부조직의 상처가 원형 니들에 비해 인접해 있어 치유 시 보다 빠른 회복이 가능하다는 점에서 모델링 했다. 니들의 높이는 각질과 표피가 인체마다 다르고 부위마다 다르므로 인해 임의로 750um 로 설정했으며, 지름은 날을 제외한 90um 로 비교적 세장비가 큰 형태이다. 또한 실험 결과를 통해 가공 시 날의 공정도가 좋은 형상을 선택했다.

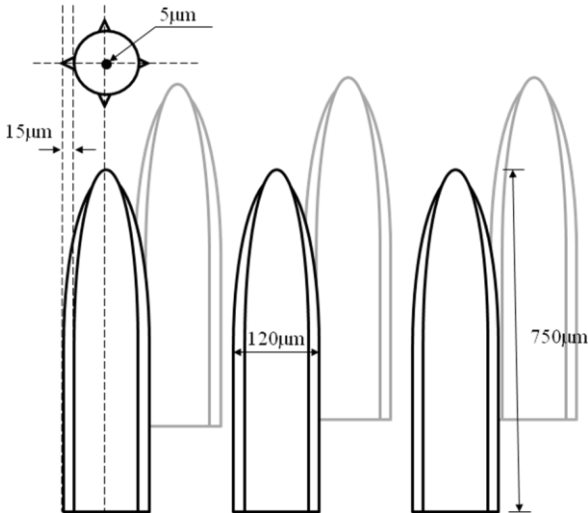
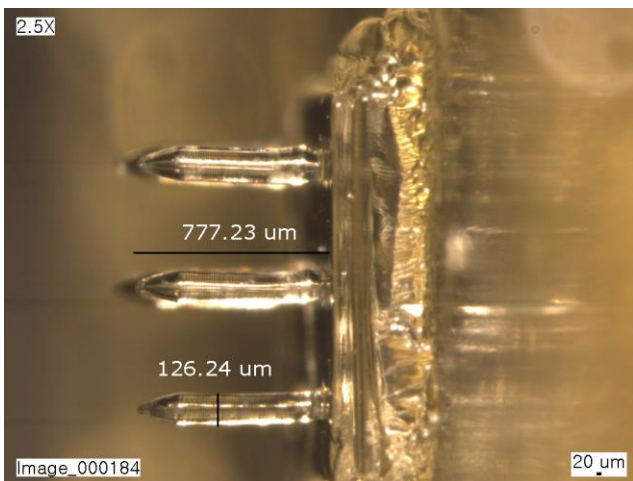
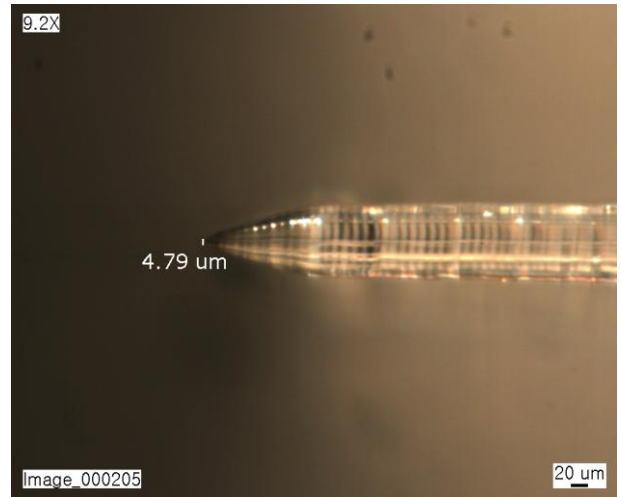


Fig. 3 3D Modeling of micro needle array with 4 edges

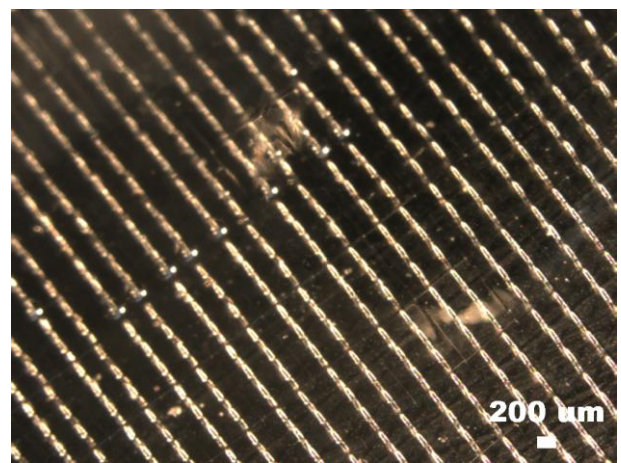
Isobornyl Acrylate (IBXA) + 1,6-Hexanediol diacrylate (HDDA) + Bisphenol-A Ethoxylate(4) Diacrylate (BP40)를 8:1:1로 혼합하고 광 개시제인 Dimethoxy phenylacetophenone (DMPA)를 2% w.t로 첨가해 3시간 동안 strr를 사용해 상온에서 반응시켰다. 이후 µSL 시스템을 사용해 3D Modeling 형상을 STL로 변화 후 적층 높이대로 슬라이스를 실시 후 단면의 Bitmap image를 추출해 적층 가공하였다. 이렇게 제작되어진 마이크로 니들을 후 경화 장치를 통해 3시간 반응시키고 PDMS 솔루션을 사용해 몰드를 제작했다. 생체 적합성과 생체 분해성을 가진 PPF에 DEF를 사용해 희석시켜 몰드 내 주입하기 위한 점성 (About 7:3)으로 낮췄다. 이렇게 제작된 PPF/DEF에 DMPA를 5% w.t를 첨가하고 40도의 온도를 가해 24시간 동안 strr로 혼합했다. 이후 제작되어진 몰드에 PPF/DEF를 주입하고 약 1Torr의 진공을 주어 주입했다. 주입된 몰드에 UV Lamp를 사용해 5분 동안 조사 후 사출했다. Fig.4는 제작되어진 PPF/DEF 소재인 마이크로 니들의 최종 결과이며 4개의 날과 팁의 크기가 비교적 양호함을 알 수 있다. 높이는 PDMS 몰드의 깊이 때문에 차이가 생겼으며 각각의 니들에 대한 치수 역시 약간의 오차는 발생했다. 이러한 결과로 대면적 PPF/DEF 소재인 마이크로 니들을 제작하기 위해 X,Y Stage 및 가공조건을 실험을 통해 선정했다. Fig.5는 25 by 25의 니들 어레이이며 총 면적은 4x3cm로 니들의 개수는 3750개이다.



(a)



(b)



(c)

Fig. 5 Fabrication of micro needle array using µSL (a) 3 by 3 micro needle array (b) Tip size of 3by3 micro needle array (c) Large-surface micro needle arrays

4. 결론

본 연구에서는 생체적합성과 생체분해성을 가진 PPF/DEF를 PDMS 몰드를 사용해 사출하는 형태로 대면적 마이크로 니들을 제작했다. 각각의 형상이 동일하다 하긴 힘드나 인체 피부에 삽입 시 파손으로 인한 부작용을 보장할 수 있다는 점에서 생분해성 소재는 큰 장점이 있다. 현재 이러한 마이크로 니들을 사용해 TDDS에 응용한 약물형 마이크로 니들을 현재 연구 중에 있으며, 마이크로 디바이스에 적용할 스캐폴더 및 마이크로 렌즈를 개발 중이다.

후기

본 연구는 한국과학재단 특정기초연구(R01-2004-000-10507-0)와 BK21 사업에 의한 연구지원으로 수행되었으며, 이에 감사 드립니다.

참고문헌

1. R. Prausnitz, M., Mitragotri, S., Langer, R., "Current status and future potential of transdermal drug delivery", nature reviews, volume 3, 115-124, 2004
2. Fisher, J., Dean, D., G. Mikos, A., "Photocrosslinking characteristics and mechanical properties of diethyl fumarate /poly(propylene fumarate) biomaterials," J. Biomaterials 23, 4333-4343, 2002