

경피 약물 전달을 위한 Hollow형 실리콘 미세바늘 어레이의 제작 공정 개선

김승국*, 장중현*, 김병민*, 양상식**, 황인식***, 박정호*

*고려대학교 전기공학과, **아주대학교 전자공학과, ***케이엠에이치(주) 중앙연구소

Fabrication Enhancement of Hollow-type Silicon Microneedle Array for Transdermal Drug Delivery

Seung Kook Kim*, Jong-hyeon Chang*, Byoungmin Kim*, Sang Sik Yang**, In Sik Hwang***, and Jungho Pak*

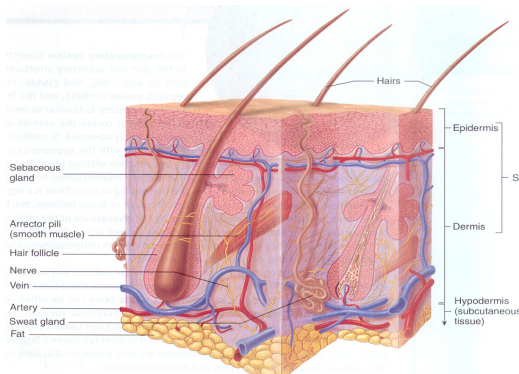
*Department of Electrical Engineering, Korea University, **School of Electronics Engineering, Ajou University,

***R&D Center, KMH Co.,Ltd

Abstract - Hollow형 미세바늘 어레이는 주사기와 패치의 장점을 결합하여 여러 종류의 약물을 통증 없이, 전달할 수 있게 한다. 본 논문에서는 건식 식각 방법과 습식 식각 방법을 이용하여 hollow형 실리콘 미세바늘 어레이를 제작하는 제작 공정과 그 결과를 제시하였다. 미세바늘 어레이의 형태는 실리콘 웨이퍼의 앞면에서 세 번의 식각 공정을 이용해 제작되었는데, 첫 번째 건식 식각 공정으로 피부에의 침투를 원활히 하기 위해 바늘 끝을 형성하고, 두 번째 건식 식각 공정으로 바늘의 길이를 조절하며, 마지막 HNA solution을 이용한 습식 식각 공정으로 바늘을 더 가늘게 만들면서 끝을 더 날카롭게 식각한다. 바늘을 통해 약물 전달이 가능하도록 웨이퍼의 뒷면으로부터 건식 식각 공정을 이용해 약물 주입통로를 형성하였다. 제작된 Hollow형 실리콘 미세바늘 어레이는 170 μm 의 너비와 230 μm 의 길이, 직경 40 μm 의 약물 주입통로를 가지고 있으며, 1 cm의 시편 위에 1000 μm 의 피치로 9 × 9 개의 바늘을 형성하였다.

1. 서론

체내로의 약물 전달을 위한 방법으로 경구용으로 복용하거나 주사기를 이용하여 직접 주사하는 방법, 그리고 패치(patch)를 이용하여 피부속으로 흡수되도록 하는 방법이 널리 쓰이고 있다. 미세바늘(microneedle)을 이용한 경피 약물 전달 시스템은 주사기와 패치의 장점을 결합한 형태이다. 약물의 전달에 방해가 되는 표피의 각질 부분을 관통하는 미세바늘은 다양한 크기의 약물을 효과적으로 체내에 전달할 수 있게 하고, 미세바늘의 길이를 조절하면 통증 없이 약물 전달을 할 수 있다. 사람의 피부는 외부의 자극으로부터 인체를 보호하는 역할을 하는 표피(epidermis)와 모세혈관 및 감각기관이 존재하는 진피(dermis), 그리고 피하층으로 구성되어 있는데, 표피의 두께는 사람마다 또 인체의 부위마다 차이가 있으나 약 50 ~ 100 μm 로 알려져 있다(그림 1)[1, 2]. 경피 약물 전달을 위한 미세바늘은 피부 표면의 표피 부분을 뚫고 들어갈 수 있을 정도로 단단하고 길어야 하고 끝이 뾰족해야 하며, 약물이 이동될 수 있도록 미세바늘 내부에 통로가 필요하다. 기존 건식 식각 방법만으로 만든 미세바늘 어레이는 끝 모양이 뾰족하지 않았다[3]. 바늘의 끝이 뾰족하지 않으면 사람의 피부를 잘 통과하지 못하여 약물 전달에 어려움이 있을 것이라 예상된다. 따라서 미세바늘 어레이를 피부에 더욱 쉽게 침투할 수 있도록 하기 위하여 기존의 건식 식각 방법만으로 만들었던 제작 방법을 다소 수정하여 습식 식각 방법을 적용하여 바늘 끝을 보다 뾰족하게 하였다.

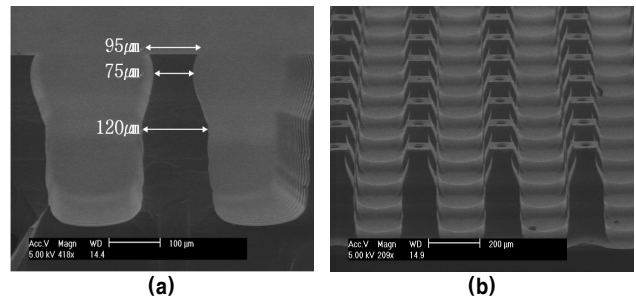


〈그림 1〉 사람의 피부 모식도[1]

2. 본 론

2.1 Hollow형 실리콘 미세바늘 어레이 제작

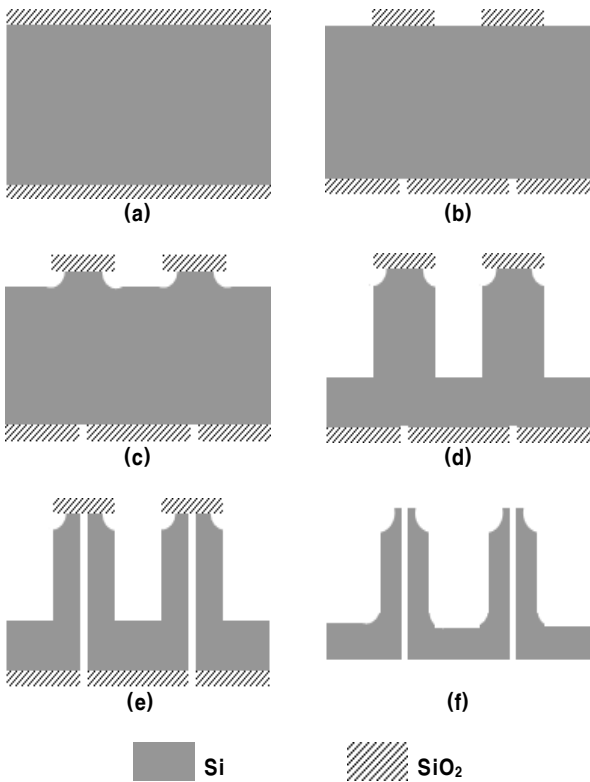
본 논문에서 제시하는 미세바늘 어레이는 실리콘 웨이퍼 양면에 실리콘 산화막 마스크를 형성하고, 앞면에서는 실리콘 건식 식각 방법으로 등방성 식각과 비등방성 식각 공정을 이어서 진행하였고, 바늘의 길이가 원하는 길이로 형성된 후 습식 식각 방법으로 다시 등방성 식각 공정을 진행하여 미세바늘의 모양과 길이를 조절할 수 있도록 하였고 뒷면에서는 비등방성 식각 공정으로 약물이 이동할 수 있는 통로가 형성되도록 하였다. 그림 3은 기존 건식 식각 방법만으로 만든 hollow형 실리콘 미세바늘 어레이의 FE-SEM 사진을 나타낸다[3]. 기존의 미세바늘 어레이는 모든 실리콘 식각에 DRIE(deep reactive ion etcher)를 이용하였으나, 바늘 끝의 모양을 뾰족하게 만들기 어려웠다.



〈그림 2〉 기존의 건식 식각 공정으로만 제작된 Hollow형 실리콘 미세바늘 어레이의 FE-SEM 사진[3]: (a) 미세바늘의 측면, (b) 미세바늘 어레이

따라서 공정의 제작 방법을 다소 수정하여 바늘의 길이를 결정하는 공정까지는 기존의 방법과 동일하게 DRIE 장비로 진행하였으나 바늘 끝의 모양을 더욱 뾰족하게 만들기 위해 바늘 끝의 모양을 형성하는 공정을 위한 등방성 식각을 습식 식각 방법으로 진행하였다. 실리콘의 습식 식각에는 HNA(hydrofluoric, nitric, acetic acid) solution을 이용하였다[4]. 그림 3은 hollow형 실리콘 미세바늘 어레이의 제작과정을 모식적으로 보여준다. 먼저 양면 폴리싱된 실리콘 웨이퍼의 양면에 Furnace를 이용하여 열 산화막을 형성, 바늘 끝 부분과 마스크층으로 쓰이는 실리콘 산화막의 접착성을 증가 시키고, 한번 더 PECVD(plasma-enhanced chemical vapor deposition, P5000 TEOS CVD)를 이용하여 산화막을 증착한 뒤(그림 3(a)), 포토리소그래피(photolithography)와 RIE(reactive ion etcher, P5000 Etcher)를 이용하여 패터닝하여 산화막 마스크를 형성하였다(그림 3(b)). 실리콘과 산화막의 식각비를 고려하여 마지막 공정까지 산화막 마스크의 기능을 안정적으로 수행할 수 있도록 실리콘 산화막을 두껍게 증착하였다. 웨이퍼 앞면의 실리콘 산화막 마스크는 한 변의 길이가 200 μm 인 정사각형으로 설계하였다. 그림 3(c)는 DRIE(Plasma-Therm 770 SLR)를 이용한 앞면의 첫 번째 등방성 식각 공정 후의 그림을 나타내는데 이를 통하여 미세바늘의 끝은 가늘어지게 된다. 그 후 DRIE(UNAXIS Versaline FDSE III)의 Bosch-process로 비등방성 식각을 진행하는데, 이를 통하여 미세바늘의 길이가 결정된다(그림 3(d))[5, 6]. 앞면의 두 번째 실리콘 식각 공정이 끝난 후 웨이퍼의 뒷면으로부터 비등방성 식각을 이용하여 약물 이동을 위한 통로를 형성하였다(그림 2(e)). 이 때 뒷면의 구멍의 모양은 한 변의 길이가 40 μm 인 정사각형으로 설계하였다. 마지막 습식 식각 공정 시 웨이퍼의 뒷면에

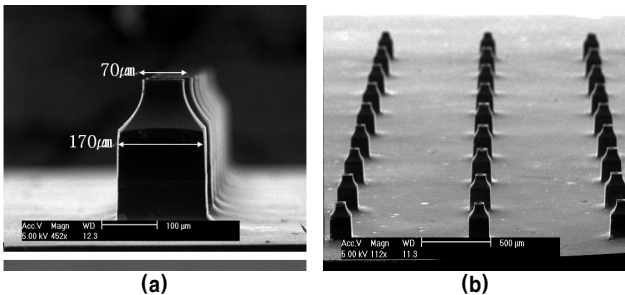
용액이 침투하여 약물이 이동할 수 있는 통로가 식각되는 것을 방지하기 위해 실리콘 글루로 표면을 보호하고 두 번째 등방성 식각을 진행하였다. 앞면의 두 번째 등방성 식각 공정은 미세바늘의 폭을 더 날카롭게 하고, 바늘의 폭을 더욱 가늘게 만든다. 마지막으로 뒷면을 보호하고 있는 실리콘 글루를 제거한 뒤 불산 용액에서 실리콘 산화막을 제거하여 최종적으로 hollow형 미세바늘 어레이를 완성하였다(그림 2(f)).



<그림 3> Hollow형 실리콘 미세바늘 어레이의 제작 공정 모식도;
 (a) 양면 폴리싱된 실리콘 기판의 양면에 산화막 형성,
 (b) 산화막 패터닝으로 마스크 형성, (c) 앞면 등방성 식각,
 (d) 앞면 비등방성 식각, (e) 뒷면 비등방성 식각,
 (f) 앞면 등방성 습식 식각 후 산화막 제거하여 완성

2.2 Hollow형 실리콘 미세바늘 어레이 제작 결과

그림 4는 두 번째 등방성 식각 후 최종적으로 제작된 미세바늘의 모습을 보여준다. 기존 제작한 미세바늘에서는 바늘 기둥의 너비가 120 μm 였으나 바늘 윗부분으로 갈수록 최소 75 μm까지 바늘의 폭이 줄어들었다가, 끝부분에 가서는 95 μm로 너비가 증가한 모습을 보였다(그림 2(a)). 반면에, 개선된 미세바늘에서는 바늘기둥의 너비가 170 μm 이나, 윗부분으로 갈수록 점점 너비가 줄어들어서 끝부분에 가서는 너비가 70 μm로 기둥의 너비에 비해 상당히 줄어들어서 뾰족한 모습을 보여준다(그림 4(a)). 1 cm × 1 cm 크기의 시편에 9 × 9 개의 어레이가 형성되었다. 미세바늘의 hole의 직경, 너비, 높이, 바늘 사이의 피치는 각각 40, 170, 230, 1000 μm로 측정되었다.



<그림 4> 개선된 Hollow형 실리콘 미세바늘 어레이의 FE-SEM 사진;
 (a) 미세바늘의 측면, (b) 미세바늘 어레이

3. 결론

사람의 피부를 통하여 체내에 약물을 전달할 수 있도록 단단하고 끝이 뾰족하며, 약물이 이동할 수 있는 통로가 있는 hollow형 실리콘 미세바늘 어레이를 건식 식각과 습식 식각 공정을 이용하여 제작하였다. 양면 폴리싱된 실리콘 웨이퍼의 앞면과 뒷면에 각각 미세바늘의 형태와 hole의 크기를 결정하는 두 장의 마스크만을 사용하여 제작이 가능하도록 공정을 설계하였다. 앞면에서는 등방성, 비등방성, 등방성 식각 공정을 순서대로 진행하여 미세바늘의 끝이 뾰족하고 안정적이며, 길이를 쉽게 조절할 수 있도록 하였고, 뒷면에서는 한 번의 비등방성 관통 식각으로 약물이 이동할 수 있는 구멍을 제작하였다. 앞면에서의 두 번째 등방성 식각 공정에서는 기존의 건식 식각 방법을 이용하기보다 습식 식각 방법을 이용함으로써 바늘의 끝을 더욱 뾰족하게 만들 수 있었다. 최종적으로 1 cm × 1 cm 크기의 시편에 9 × 9 개의 hollow형 실리콘 미세바늘 어레이가 형성되었다. 미세바늘의 hole의 직경, 너비, 높이, 바늘 사이의 피치는 각각 40, 170, 230, 1000 μm로 측정되었다. 제작된 hollow형 실리콘 미세바늘 어레이는 패치 또는 마이크로펌프, 이온영동법 등과 결합하여 다양한 종류의 약물을 피부를 통해 통증 없이 효과적으로 전달하는데 사용될 수 있을 것으로 기대된다.

감사의 글

본 연구는 산업자원부 21세기 프론티어 기술개발사업인 지능형마이크로시스템개발사업(<http://www.microsystem.re.kr>)의 연구비 지원을 받아 수행되었습니다. (F0001052-2006-31)

[참 고 문 헌]

[1] R. R. Seeley, T. D. Stephens, and P. Tate, *Anatomy & Physiology*, 6th Ed., McGraw-Hill, USA, p. 144, 2003.
 [2] E. V. Mukerjee, S. D. Collins, R. R. Isseroff, R. L. Smith, "Microneedle array for transdermal biological fluid extraction and in situ analysis," *Sensors and Actuators A*, vol. 114, pp. 267-275, 2004.
 [3] S. K. Kim, J. -H. Chang, J. -S. Kim, B. Kim, S. S. Yang, I. S. Hwang, and J. Pak, "Fabrication of hollow-type silicon microneedle array using dry etching methods for transdermal drug delivery," *Proceedings of the 9th Korean MEMS Conference*, pp. 110-113, 2007.
 [4] M. J. Madou, *Fundamentals of Microfabrication : The Science of Miniaturization*, 2nd Ed., CRC Press, USA, p. 208, 2002.
 [5] C. Chang, Y. -F. Wang, Y. Kanamori, J. -J. Shih, Y. Kawai, C.-K. Lee, K. -C. Wu, M. Esashi, "Etching submicrometer trenches by using the Bosch process and its application to the fabrication of antireflection structures," *Journal of Micromechanics and Microengineering*, vol. 15, pp. 580 - 585, 2005.
 [6] S. A. McAuley, H. Ashraf, L. Atabo, A. Chambers, S. Hall, J. Hopkins, G. Nicholls, "Silicon micromachining using a high-density plasma source," *Journal of Physics D: Applied Physics*, vol. 34, pp. 2769-2774, 2001.