



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2018-0049609
(43) 공개일자 2018년05월11일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
B01L 3/00 (2006.01) A61K 49/22 (2006.01)
B01J 13/02 (2006.01) B01J 19/00 (2018.01)
(52) CPC특허분류
B01L 3/502761 (2013.01)
A61K 49/223 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2016-0145738
(22) 출원일자 2016년11월03일
심사청구일자 2016년11월03일

(71) 출원인
서강대학교산학협력단
서울특별시 마포구 백범로 35 (신수동, 서강대학교)
(72) 발명자
김현철
서울특별시 영등포구 63로 45 여의도시범아파트
6동 97호
이호현
서울특별시 광진구 긴고랑로16길 50, 101호(중곡동, 미주빌)
이민지
서울특별시 강동구 천중로43길 40, 503호
(74) 대리인
김현진

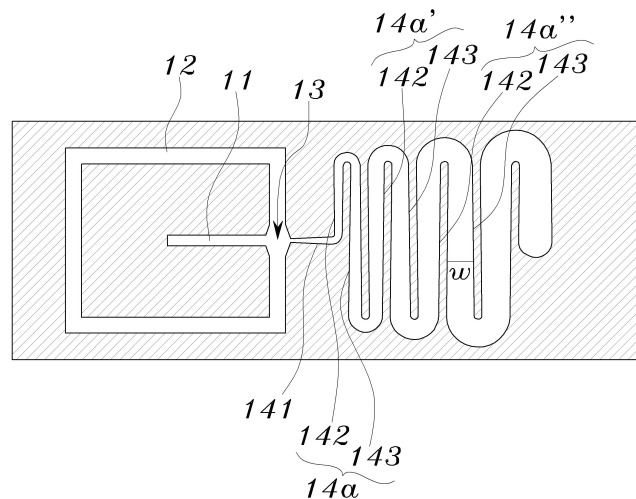
전체 청구항 수 : 총 10 항

(54) 발명의 명칭 조영제용 마이크로 버블의 제조방법 및 이에 사용되는 마이크로 플루이딕 채널

(57) 요약

본 발명은 조영제로 이용되는 마이크로 버블의 제조방법 및 이에 사용되는 마이크로 플루이딕 채널에 대한 것으로, 더욱 상세하게는 마이크로 플루이딕 채널의 배출부가 유체의 흐름에 따라 압력이 점진적으로 감소하는 형태를 가져 제조된 마이크로 버블이 배출되는 과정에서 급격한 압력 변화를 피하고, 계면활성제와 점성을 향상시키기 위한 첨가제의 사용량을 최적화하고 마이크로 플루이딕 채널에 공급되는 헬 형성을 위한 유기물질의 공급유량 및 기체의 공급압력의 작동 조건을 최적화하여, 제조된 마이크로 버블의 장시간 안정성을 향상시킬 수 있는 조영제용 마이크로 버블의 제조방법 및 이에 사용되는 마이크로 플루이딕 채널에 대한 것이다.

대표도 - 도2



(52) CPC특허분류

B01J 13/02 (2013.01)

B01J 19/0093 (2013.01)

B01J 2219/00891 (2013.01)

B01L 2200/12 (2013.01)

B01L 2300/088 (2013.01)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 201621001.01 (2016R1A6A03012845)

부처명 교육부

연구관리전문기관 한국연구재단

연구사업명 중점연구소지원사업(이공분야)

연구과제명 뇌질환 약물 평가 기능 나노바이오칩 개발

기 여 율 1/1

주관기관 서강대학교 산학협력단

연구기간 2016.05.01 ~ 2016.12.31

명세서

청구범위

청구항 1

조영제용 마이크로 버블의 제조에 사용되는 마이크로 플루이드 채널에 있어서,

상기 마이크로 플루이드 채널은 내부에 형성되어 제조된 마이크로 버블을 포함한 유체를 배출하는 배출부를 포함하며, 상기 배출부는 유체의 흐름에 따라 압력이 점진적으로 감소하도록 형성되도록 하는 것을 특징으로 하는 마이크로 플루이드 채널.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 배출부는

일 방향 및 상기 일 방향과 대향되는 타 방향으로 반복하여 절곡되는 형태를 가지는 것을 특징으로 하는 마이크로 플루이드 채널.

청구항 3

제2항에 있어서, 상기 배출부는

일단에서 타단으로 갈수록 폭이 증가하는 형태를 가지는 것을 특징으로 하는 마이크로 플루이드 채널.

청구항 4

제1항에 있어서,

상기 배출부는 일단이 마이크로 버블이 형성되는 플로우포커싱부와 연통되는 연결부와, 일단이 상기 연결부의 타단에 연통되며 일 방향을 향하도록 형성되는 일방향연장부와, 일단이 일방향연장부의 타단과 연통되며 상기 일 방향과 대향되는 타 방향을 향하도록 형성되는 타방향연장부를 포함하는 것을 특징으로 하는 마이크로 플루이드 채널.

청구항 5

제4항에 있어서,

상기 일방향연장부와 타방향연장부는 하나의 연장부세트를 이루어 복수 개의 연장부세트가 반복 형성되며, 일 연장부세트의 타방향연장부의 타단은 인접하는 타 연장부세트의 일방향연장부의 일단과 연통하고, 상기 연결부, 일방향연장부 및 타방향연장부는 일단에서 타단으로 갈수록 폭이 증가하는 형태를 가지며, 복수 개의 연장부세트에서 상기 일방향연장부 및 타방향연장부는 상기 배출부의 일단보다 타단에 위치할수록 더 큰 폭을 가지는 것을 특징으로 하는 마이크로 플루이드 채널.

청구항 6

제1항에 있어서, 상기 마이크로 플루이드 채널은

내부에 형성되어 기체가 이동하는 기체이동부와, 내부에 형성되어 셀을 형성하기 위한 유기물질 용액이 이동하는 용액이동부와, 내부에 형성되며 상기 기체이동부 및 용액이동부와 연통되어 기체와 유기물질 용액이 반응하여 기체/액체 계면이 형성되어 마이크로 버블을 생성하고 상기 배출부와 연결된 플로우포커싱부를 추가로 포함하며,

상기 기체이동부는 말단은 플로우포커싱부의 전측면에 연통되고, 상기 용액이동부의 일단은 플로우포커싱부의 좌측면에 연통되고 타단은 플로우포커싱부의 우측면에 연통되며, 상기 배출부의 일단은 플로우포커싱부의 후측면에 연통되는 것을 특징으로 하는 마이크로 플루이드 채널.

청구항 7

셀을 형성하기 위한 유기물질 용액과 셀 내부에 충전되는 기체를 마이크로 플루이딕 채널에 주입하여 조영제용 마이크로 버블을 제조하는 것을 특징으로 하는 조영제용 마이크로 버블의 제조방법.

청구항 8

제7항에 있어서,

상기 유기물질 용액은 유기물질, 계면활성제 및 점도 향상을 위한 첨가제를 포함하며,

상기 유기물질의 농도는 1 내지 10mg/ml이며, 상기 계면활성제는 용액 총중량에 대하여 2 내지 5중량%로 혼합되고, 상기 점도향상을 위한 첨가제는 용액 총중량에 대하여 5 내지 20중량%로 혼합되는 것을 특징으로 하는 조영제용 마이크로 버블의 제조방법.

청구항 9

제8항에 있어서,

상기 유기물질로는 지질 또는 단백질이 이용될 수 있으며, 상기 계면활성제로는 트윈 20이 이용될 수 있고, 점도향상을 위한 첨가제로 글리세롤 또는 프로필렌 글리콜이 이용될 수 있는 것을 특징으로 하는 조영제용 마이크로 버블의 제조방법.

청구항 10

제7항에 있어서,

상기 마이크로 플루이딕 채널에 주입되는 유기물질 용액의 유량은 30 내지 80 μ l/min이고, 상기 마이크로 플루이딕 채널에 주입되는 기체의 압력은 10 내지 30psi인 것을 특징으로 하는 조영제용 마이크로 버블의 제조방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 조영제로 이용되는 마이크로 버블의 제조방법 및 이에 사용되는 마이크로 플루이딕 채널에 대한 것으로, 더욱 상세하게는 마이크로 플루이딕 채널의 배출부가 유체의 흐름에 따라 압력이 점진적으로 감소하는 형태를 가져 제조된 마이크로 버블이 배출되는 과정에서 급격한 압력 변화를 피하고, 계면활성제와 점성을 향상시키기 위한 첨가제의 사용량을 최적화하고 마이크로 플루이딕 채널에 공급되는 셀 형성을 위한 유기물질의 공급유량 및 기체의 공급압력의 작동 조건을 최적화하여, 제조된 마이크로 버블의 장시간 안정성을 향상시킬 수 있는 조영제용 마이크로 버블의 제조방법 및 이에 사용되는 마이크로 플루이딕 채널에 대한 것이다.

배경 기술

[0002] 조영제용 마이크로 버블은 수 ~ 수십 마이크로미터의 직경을 가지는 미세기포로, 내부에 기체를 포함하고 있으며 표면물질(예컨대, 지질, 단백질, 고분자 등의 유기물질)이 상기 기체를 에워싸는 형태를 가진다. 즉, 조영제용 마이크로 버블은 유기물질로 이루어진 셀 내부에 기체가 충전된 형태를 가진다. 상기 조영제용 마이크로 버블은 하기의 특허문헌에 기재된 것처럼 초음파 등의 영상 진단시 혈액 내로 주입되어 조직과 내부 기체 간의 높은 임피던스 차이를 통한 초음파 신호의 조직 간 구분을 명확히 하기 위해 사용된다. 초음파는 기본적으로 주파수에 따른 특성(고주파수일수록 분해능은 좋지만 체내 깊은 조직 영상의 획득이 어려움)을 지니고, 마이크로 버블은 그 크기에 따라 특정 주파수에 민감하게 반응하는 공명현상을 나타내기 때문에, 상기 특성을 상황에 맞게 적절히 조절할 경우 초음파 영상의 질을 획기적으로 높일 수 있는데, 이를 위해서는 균일한 크기 분포를 가지는 마이크로 버블의 제조가 필수적이다.

[0003] <특허문헌>

[0004] 공개특허 제10-2015-0109064호(2015. 10. 01. 공개) "약물을 함유한 나노입자가 결합된 이중-목적 PAT/초음파 조영제 및 이의 제조방법"

[0005] 하지만, 상기 특허문헌처럼 물리적인 자극(예컨대, sonication, agitation 등)을 통한 제조방법은 무작위적이며 균일하지 않은 크기 분포를 가지는 마이크로 버블이 제조되게 된다. 따라서, 특정 사이즈의 균일한 크기 분포를 가지는 마이크로 버블을 제조하기 위해, 내부에 마이크로 사이즈의 내경을 갖는 빈 공간을 포함하는 입체 구조

체인 마이크로 플루이드 채널에 기체 및 셀을 형성하기 위한 유기물질 용액을 주입하여, 조영제용 마이크로 버블을 제조하는 방법이 각광받고 있다. 그러나, 상기 마이크로 플루이드 채널을 이용하여 미세 유체 흐름을 제어하여 마이크로 버블을 제조하는 종래의 방법은 마이크로 플루이드 채널 내부의 고압 하에서 형성된 마이크로 버블이 필연적으로 대기압 상태로 방출되었을 때 압력의 불균형으로 인하여 안정성을 유지하지 못하고 파괴되는 현상이 발생하는 문제가 있었다.

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0006] 본 발명은 상기와 같은 문제점을 해결하기 위해 안출된 것으로,
- [0007] 본 발명은 마이크로 버블의 안정성을 향상시킬 수 있는 조영제용 마이크로 버블의 제조방법 및 이에 사용되는 마이크로 플루이드 채널을 제공하는데 그 목적이 있다.
- [0008] 또한, 본 발명은 마이크로 플루이드 채널의 배출부가 유체의 흐름에 따라 압력이 점진적으로 감소하는 형태를 가져 제조된 마이크로 버블이 배출되는 과정에서 급격한 압력 변화를 피할 수 있는 조영제용 마이크로 버블의 제조방법 및 이에 사용되는 마이크로 플루이드 채널을 제공하는데 그 목적이 있다.
- [0009] 또한, 본 발명은 계면활성제와 점성을 향상시키기 위한 첨가제의 사용량을 최적화하고 마이크로 플루이드 채널에 공급되는 셀 형성을 위한 유기물질의 공급유량 및 기체의 공급압력의 작동 조건을 최적화하여 제조된 마이크로 버블의 장시간 안정성을 향상시킬 수 있는 조영제용 마이크로 버블의 제조방법 및 이에 사용되는 마이크로 플루이드 채널을 제공하는데 그 목적이 있다.

과제의 해결 수단

- [0010] 본 발명은 앞서 본 목적을 달성하기 위하여 다음과 같은 구성을 가진 실시예에 의해 구현된다.
- [0011] 본 발명의 일 실시예에 따르면, 본 발명에 따른 마이크로 플루이드 채널은 조영제용 마이크로 버블의 제조에 사용되며, 내부에 형성되어 제조된 마이크로 버블을 포함한 유체를 배출하는 배출부를 포함하며, 상기 배출부는 유체의 흐름에 따라 압력이 점진적으로 감소하도록 형성되도록 하는 것을 특징으로 한다.
- [0012] 본 발명의 다른 실시예에 따르면, 본 발명에 따른 마이크로 플루이드 채널에 있어서 상기 배출부는 일 방향 및 상기 일 방향과 대향되는 타 방향으로 반복하여 절곡되는 형태를 가지는 것을 특징으로 한다.
- [0013] 본 발명의 또 다른 실시예에 따르면, 본 발명에 따른 마이크로 플루이드 채널에 있어서 상기 배출부는 일단에서 타단으로 갈수록 폭이 증가하는 형태를 가지는 것을 특징으로 한다.
- [0014] 본 발명의 또 다른 실시예에 따르면, 본 발명에 따른 마이크로 플루이드 채널에 있어서 상기 배출부는 일단이 마이크로 버블이 형성되는 플로우포커싱부와 연통되는 연결부와, 일단이 상기 연결부의 타단에 연통되며 일 방향을 향하도록 형성되는 일방향연장부와, 일단이 일방향연장부의 타단과 연통되며 상기 일 방향과 대향되는 타 방향을 향하도록 형성되는 타방향연장부를 포함하는 것을 특징으로 한다.
- [0015] 본 발명의 또 다른 실시예에 따르면, 본 발명에 따른 마이크로 플루이드 채널에 있어서 상기 일방향연장부와 타방향연장부는 하나의 연장부세트를 이루어 복수 개의 연장부세트가 반복 형성되며, 일 연장부세트의 타방향연장부의 타단은 인접하는 타 연장부세트의 일방향연장부의 일단과 연통하고, 상기 연결부, 일방향연장부 및 타방향연장부는 일단에서 타단으로 갈수록 폭이 증가하는 형태를 가지며, 복수 개의 연장부세트에서 상기 일방향연장부 및 타방향연장부는 상기 배출부의 일단보다 타단에 위치할수록 더 큰 폭을 가지는 것을 특징으로 한다.
- [0016] 본 발명의 또 다른 실시예에 따르면, 본 발명에 따른 마이크로 플루이드 채널에 있어서 상기 마이크로 플루이드 채널은 내부에 형성되어 기체가 이동하는 기체이동부와, 내부에 형성되어 셀을 형성하기 위한 유기물질 용액이 이동하는 용액이동부와, 내부에 형성되며 상기 기체이동부 및 용액이동부와 연통되어 기체와 유기물질 용액이 반응하여 기체/액체 계면이 형성되어 마이크로 버블을 생성하고 상기 배출부와 연결된 플로우포커싱부를 추가로 포함하며, 상기 기체이동부는 말단은 플로우포커싱부의 전측면에 연통되고, 상기 용액이동부의 일단은 플로우포커싱부의 좌측면에 연통되고 타단은 플로우포커싱부의 우측면에 연통되며, 상기 배출부의 일단은 플로우포커싱부의 후측면에 연통되는 것을 특징으로 한다.
- [0017] 본 발명의 또 다른 실시예에 따르면, 본 발명에 따른 조영제용 마이크로 버블의 제조방법은 셀을 형성하기 위한

유기물질 용액과 셀 내부에 충전되는 기체를 마이크로 플루이드 채널에 주입하여 조영제용 마이크로 버블을 제조하는 것을 특징으로 한다.

[0018] 본 발명의 또 다른 실시예에 따르면, 본 발명에 따른 조영제용 마이크로 버블의 제조방법에 있어서 상기 유기물질 용액은 유기물질, 계면활성제 및 점도 향상을 위한 첨가제를 포함하며, 상기 유기물질의 농도는 1 내지 10mg/ml이며, 상기 계면활성제는 용액 총중량에 대하여 2 내지 5중량%로 혼합되고, 상기 점도향상을 위한 첨가제는 용액 총중량에 대하여 5 내지 20중량%로 혼합되는 것을 특징으로 한다.

[0019] 본 발명의 또 다른 실시예에 따르면, 본 발명에 따른 조영제용 마이크로 버블의 제조방법에 있어서 상기 유기물질로는 지질 또는 단백질이 이용될 수 있으며, 상기 계면활성제로는 트윈 20이 이용될 수 있고, 점도향상을 위한 첨가제로 글리세롤 또는 프로필렌 글리콜이 이용될 수 있는 것을 특징으로 한다.

[0020] 본 발명의 또 다른 실시예에 따르면, 본 발명에 따른 조영제용 마이크로 버블의 제조방법에 있어서 상기 마이크로 플루이드 채널에 주입되는 유기물질 용액의 유량은 30 내지 80 μ l/min이고, 상기 마이크로 플루이드 채널에 주입되는 기체의 압력은 10 내지 30psi인 것을 특징으로 한다.

발명의 효과

[0021] 본 발명은 앞서 본 실시예에 의해 다음과 같은 효과를 얻을 수 있다.

[0022] 본 발명은 마이크로 버블의 안정성을 향상시킬 수 있는 효과가 있다.

[0023] 또한, 본 발명은 마이크로 플루이드 채널의 배출부가 유체의 흐름에 따라 압력이 점진적으로 감소하는 형태를 가져 제조된 마이크로 버블이 배출되는 과정에서 급격한 압력 변화를 피할 수 있는 효과가 있다.

[0024] 또한, 본 발명은 계면활성제와 점성을 향상시키기 위한 첨가제의 사용량을 최적화하고 마이크로 플루이드 채널에 공급되는 셀 형성을 위한 유기물질의 공급유량 및 기체의 공급압력의 작동 조건을 최적화하여 제조된 마이크로 버블의 장시간 안정성을 향상시킬 수 있는 효과가 있다.

도면의 간단한 설명

[0025] 도 1은 본 발명의 일 실시예에 따른 조영제용 마이크로 버블의 제조에 사용되는 마이크로 플루이드 채널의 사시도.

도 2는 도 1의 A-A으로 절단한 마이크로 플루이드 채널의 단면도.

도 3은 비교예 1에 사용되는 마이크로 플루이드 채널의 단면도.

도 4는 마이크로 플루이드 채널의 배출부 디자인에 따른 압력변화를 설명하기 위한 컴퓨터 시뮬레이션 결과를 나타내는 도표.

도 5는 마이크로 플루이드 채널의 배출부 디자인에 따른 압력변화를 나타내는 도표.

도 6은 마이크로 플루이드 채널의 배출부 디자인에 따른 마이크로 버블의 안정성을 확인하기 위한 광학현미경 이미지.

도 7은 계면활성제 사용량에 따른 마이크로 버블의 안정성을 확인하기 위한 도표.

도 8은 점도향상을 위한 첨가제의 사용량에 따른 마이크로 버블의 안정성을 확인하기 위한 광학현미경 이미지.

도 9는 점도향상을 위한 첨가제의 사용량에 따른 마이크로 버블의 안정성을 확인하기 위한 초음파 영상.

도 10은 유기물질 용액의 유량에 따른 마이크로 버블의 안정성을 확인하기 위한 광학현미경 이미지.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0026] 이하에서는 본 발명에 따른 조영제용 마이크로 버블의 제조방법 및 이에 사용되는 마이크로 플루이드 채널의 바람직한 실시예들을 첨부된 도면을 참조하여 상세히 설명한다. 특별한 정의가 없는 한 본 명세서의 모든 용어는 본 발명이 속하는 기술분야의 통상의 지식을 가진 기술자가 이해하는 당해 용어의 일반적 의미와 동일하고 만약 본 명세서에 사용된 용어의 의미와 충돌하는 경우에는 본 명세서에 사용된 정의에 따른다. 또한, 본 발명의 요지를 불필요하게 흐릴 수 있는 공지 기능 및 구성에 대해 상세한 설명은 생략한다. 명세서 전체에서, 어떤 부분이 어떤 구성요소를 "포함"한다고 할 때 이는 특별히 반대되는 기재가 없는 한 다른 구성요소를 제외하는 것이

아니라 다른 구성요소를 더 포함할 수 있는 것을 의미한다.

- [0028] 본 발명의 일 실시예에 따른 조영제용 마이크로 버블의 제조방법을 도 1 내지 10을 참조하여 설명하면, 상기 제조방법은 셀을 형성하기 위한 유기물질 용액과 셀 내부에 충전되는 기체를 마이크로 플루이드 채널에 주입하여 마이크로 버블을 형성해, 제조된 마이크로 버블의 장시간 안정성을 향상시킬 수 있는 특징이 있다.
- [0029] 앞서 설명한 바와 같이, 종래 마이크로 플루이드 채널을 이용하여 조영제용 마이크로 버블의 제조시 마이크로 플루이드 채널 내부의 고압 하에서 형성된 마이크로 버블이 필연적으로 대기압 상태로 방출되었을 때 압력의 불균형으로 인하여 안정성을 유지하지 못하고 파괴되는 문제가 있는데, 본 발명은 마이크로 플루이드 채널의 배출부가 유체의 흐름에 따라 압력이 점진적으로 감소하는 형태를 가져 제조된 마이크로 버블이 배출되는 과정에서 급격한 압력 변화를 피할 수 있어, 내부 기체가 점진적으로 용해되어 나오는 과정이 존재함으로 마이크로 버블의 내부 압력이 안정화되어 결과적으로 마이크로 버블의 안정성을 높일 수 있게 된다. 또한, 본 발명은 계면활성제와 점성을 향상시키기 위한 첨가제의 사용량을 최적화하고 마이크로 플루이드 채널에 공급되는 셀 형성을 위한 유기물질의 공급유량 및 기체의 공급압력의 작동 조건을 최적화하여 제조된 마이크로 버블의 장시간 안정성을 더욱 향상시킬 수 있다.
- [0031] 상기 제조방법을 구체적으로 설명하기에 앞서 상기 제조방법에 사용되는 마이크로 플루이드 채널을 살펴보면, 상기 마이크로 플루이드 채널(1)은 내부에 마이크로 사이즈의 내경을 갖는 빈 공간을 포함하는 입체 구조체로, 마이크로 플루이드 채널(1)의 내부에 형성되어 기체가 이동하는 기체이동부(11)와, 마이크로 플루이드 채널(1)의 내부에 형성되어 셀을 형성하기 위한 유기물질 용액이 이동하는 용액이동부(12)와, 마이크로 플루이드 채널(1)의 내부에 형성되며 상기 기체이동부(11) 및 용액이동부(12)와 연통되어 기체와 유기물질 용액이 반응하여 기체/액체 계면이 형성되어 마이크로 버블을 생성하는 플로우포커싱부(13)와, 상기 플로우포커싱부(13)에서 생성된 마이크로 버블이 배출되는 배출부(14) 등을 포함한다. 상기 마이크로 플루이드 채널(1)은 다양한 형상을 가지며 다양한 소재로 이루어질 수 있으나, 직육면체의 형태를 가지고 PDMS(polydimethylsiloxane)로 이루어지는 것이 바람직하다.
- [0032] 상기 기체이동부(11)는 마이크로 플루이드 채널(1)의 내부에 형성되어 기체가 이동하는 통로로, 일단은 기체공급관(15)에 연결되고 타단은 플로우포커싱부(13)의 전측면에 연통된다. 상기 기체공급관(15)은 기체를 일정 압력으로 공급하기 위한 기체공급부(미도시)에 연결되어, 상기 기체공급부의 작동에 의해 기체공급관(15) 및 기체이동부(11)를 차례로 통과한 기체는 플로우포커싱부(13)에 유입되게 된다.
- [0033] 상기 용액이동부(12)는 마이크로 플루이드 채널(1) 내부에 형성되어 셀을 형성하기 위한 유기물질 용액이 이동하는 통로로, 일단은 플로우포커싱부(13)의 좌측면에 연통되고 타단은 플로우포커싱부(13)의 우측면에 연통되며 일측에는 용액공급관(16)에 연결된다. 상기 용액공급관(16)은 셀을 형성하기 위한 유기물질 용액을 일정 유량으로 공급하기 위한 용액공급부(미도시)에 연결되어, 상기 용액공급부의 작동에 의해 용액공급관(16) 및 용액이동부(12)를 차례로 통과한 셀을 형성하기 위한 유기물질 용액은 플로우포커싱부(13)에 유입되게 된다. 상기 기체공급부와 용액공급부는 각각 마이크로 플루이드 채널에 기체와 유기물질 용액을 공급하는 종래의 수단이 사용되므로 자세한 설명은 생략하기로 한다.
- [0034] 상기 플로우포커싱부(13)는 마이크로 플루이드 채널(1)의 내부에 형성되며 상기 기체이동부(11) 및 용액이동부(12)와 연통되어 기체와 유기물질 용액이 반응하여 기체/액체 계면이 형성되어 마이크로 버블이 생성되도록 하는 통로이다.
- [0035] 상기 배출부(14)는 상기 플로우포커싱부(13)에서 생성된 마이크로 버블을 포함하는 유체가 배출되는 통로로, 유체의 흐름에 따라 압력이 점진적으로 감소하도록 형성된다. 상기 배출부(14)의 일단은 플로우포커싱부(13)의 후측면에 연통되고 타단은 회수관(17)에 연결된다. 상기 회수관(17)은 제조된 마이크로 버블이 포함된 유체를 회수하기 위한 회수탱크(미도시)에 연결되어 제조된 마이크로 버블이 포함된 유체는 배출부(14), 회수관(17)을 차례로 통과하여 회수탱크에 저장되게 된다. 상기 배출부(14)는 유체의 흐름에 따라 압력이 점진적으로 감소(즉, 유체가 배출될 때 상기 배출부(14)의 일단에서 타단으로 갈수록 압력이 점진적으로 감소)하도록 형성되는데, 이를 위해 일 예로 도 2에 도시된 바와 같이, 상기 배출부(14)는 일단이 상기 플로우포커싱부(13)와 연통되는 연결부(141)와, 일단이 상기 연결부(141)의 타단에 연통되며 일 방향을 향하도록 형성되는 일방향연장부(142)와, 일단이 일방향연장부(142)의 타단과 연통되며 상기 일 방향과 대향되는 타 방향을 향하도록 형성되는 타방향연

장부(143)를 포함한다. 상기 일방향연장부(142)와 타방향연장부(143)는 하나의 연장부세트(14a)를 이루어, 상기 배출부(14)에 복수 개의 연장부세트(14a)가 반복 형성될 수 있다. 이때, 일 연장부세트(14a')의 타방향연장부(143)의 타단은 인접하는 타 연장부세트(14a'')의 일방향연장부(142)의 일단과 연통되게 된다. 상기 연결부(141), 일방향연장부(142) 및 타방향연장부(143)는 일단에서 타단으로 갈수록 폭(W)이 증가하는 형태를 가지며, 복수 개의 연장부세트(14a)에서 상기 일방향연장부(142) 및 타방향연장부(143)는 상기 배출부(14)의 일단보다 타단에 위치할수록 더 큰 폭을 가지게 된다. 위와 같이, 상기 배출부(14)는 일 방향 및 상기 일 방향과 대향되는 타 방향으로 반복하여 절곡되는 형태를 가지고 일단에서 타단으로 갈수록 폭이 증가하는 형태(즉, 유체의 흐름에 따라 압력이 점진적으로 감소하는 형태)를 가져, 마이크로 버블의 안정성을 향상시킬 수 있는데 이에 대해서는 하기에서 자세히 살펴보기로 한다. 또한, 상기 마이크로 플루이드 채널(1)을 이용하여 마이크로 버블을 생성하여 배출하는 과정은 하기에서 자세히 살펴보도록 한다.

[0037] 앞서 설명한 기술적 사상과 마이크로 플루이드 채널(1)을 이용하여 조영제용 마이크로 버블의 제조방법을 구체적으로 살펴보면, 셀을 형성하기 위한 유기물질 용액을 준비하는 용액준비단계와, 상기 유기물질 용액과 셀 내부에 충전되는 기체를 마이크로 플루이드 채널(1)에 주입하여 마이크로 버블을 형성해 마이크로 버블을 포함하는 유체를 회수하는 채널주입회수단계 등을 포함한다.

[0038] 상기 용액준비단계는 셀을 형성하기 위한 유기물질 용액을 준비하는 단계로, 유기물질 용액은 증류수에 유기물질, 계면활성제, 점도향상을 위한 첨가제 등이 혼합되어 형성되게 된다. 상기 유기물질로는 지질, 단백질 등이 이용될 수 있으며, 계면활성제로 tween 20 등이 이용될 수 있고, 점도향상을 위한 첨가제로 glycerol, propylene glycol 등이 이용될 수 있다. 상기 유기물질의 농도는 1 내지 10mg/ml인 것이 바람직하고, 상기 계면활성제는 용액 총중량에 대하여 2 내지 5중량%로 혼합되는 것이 바람직하며, 상기 점도향상을 위한 첨가제는 용액 총중량에 대하여 5 내지 20중량%로 혼합되는 것이 바람직하다. 상기 유기물질 농도가 1mg/ml보다 적거나 10mg/ml보다 큰 경우 마이크로 버블 형성이 어렵고 제조된 마이크로 버블의 안정성이 떨어지며, 상기 계면활성제가 5중량%보다 큰 경우 제조된 마이크로 버블의 안정성이 떨어지고, 2중량%보다 적은 경우 마이크로 버블의 제조가 어렵게 된다. 또한, 상기 점도향상을 위한 첨가제가 5중량%보다 적거나 20중량%보다 큰 경우 마이크로 버블 형성이 어렵고 제조된 마이크로 버블의 안정성이 떨어지게 된다. 구체적인 일 예로, 상기 용액준비단계에서는 지질을 유기용매에 녹인 후 진공 조건하에서 유기용매를 증발시켜 지질 필름 형태로 만들고, 상기 지질 필름을 금속염과 계면활성제를 포함하는 증류수에 수화시키고 소니케이션(sonication)을 실시해 지질을 분산시키고, 점도향상을 위한 첨가제를 추가하여 유기물질 용액을 형성할 수 있다.

[0039] 상기 채널주입회수단계는 상기 유기물질 용액과 셀 내부에 충전되는 기체를 마이크로 플루이드 채널(1)에 주입하여 마이크로 버블을 형성해 마이크로 버블을 포함하는 유체를 회수하는 단계이다. 상기 기체는 공지된 기체를 제한 없이 사용할 수 있으며, 일 예로서 이산화탄소, 헬륨, 질소, 아르곤, 설파 헥사플루오라이드, 퍼플루오르화 기체 등을 사용할 수 있다. 상기 기체는 불소가스가 포함된 불화물이 바람직하고, 예로는 퍼플루오로프로판(C3F8), 설파헥사플루오라이드(SF6), 퍼플루오로펜탄(perfluoropentane), 데카플루오로부탄(decafluorobutane) 및 퍼플루오로헥산(perfluorohexane) 등이 있다. 상기 마이크로 플루이드 채널(1)에 주입되는 유기물질 용액의 유량(flowrate)은 30 내지 80 μ l/min인 것이 바람직하고, 상기 마이크로 플루이드 채널(1)에 주입되는 기체의 압력은 10 내지 30psi인 것이 바람직하다. 상기 유기물질 용액의 유량이 80 μ l/min보다 큰 경우 마이크로 버블의 생성이 어렵고 30 μ l/min보다 적은 경우 제조된 마이크로 버블의 안정성이 떨어지게 되며, 상기 기체의 압력이 30psi보다 큰 경우 마이크로 버블의 생성이 어렵고 10psi보다 적은 경우 제조된 마이크로 버블의 안정성이 떨어지게 된다. 구체적으로, 상기 채널주입회수단계에서는 기체공급부 및 액체공급부를 작동시키면 기체공급관(15) 및 기체이동부(11)를 차례로 통과한 기체는 플로포커싱부(13)에 유입되고, 용액공급관(16) 및 용액이동부(12)를 차례로 통과한 셀을 형성하기 위한 유기물질 용액은 플로우포커싱부(13)에 유입되어, 상기 플로우포커싱부(13)에서는 기체와 유기물질 용액이 반응하여 기체/액체 계면이 형성되어 마이크로 버블이 생성되고 마이크로 버블을 포함한 유체는 배출부(14), 회수관(17)을 차례로 통과하여 회수탱크에 저장되며, 상기 회수탱크에 저장된 마이크로 버블은 조영제(예컨대, 초음파 조영제 등)로 사용되게 된다.

[0041] 이하, 실시예를 통해서 본 발명을 보다 상세히 설명하기로 한다. 하지만, 이들은 본 발명을 보다 상세하게 설명하기 위한 것일 뿐, 본 발명의 권리범위가 이에 한정되는 것은 아니다.

- [0043] <실시예 1>
- [0044] (1) 셸을 형성하기 위한 유기물질 용액의 제조
- [0045] DSPC(1,2-distearoyl-sn-glycero-3-phosphocholine):DSPE-PEG2k(1,2-distearoyl-sn-glycero-3-phosphoethanolamine-N-[methoxy(polyethylene glycol)-2000])=9:1(mole ratio)로 혼합한 lipid를 chloroform을 사용하여 10mg/ml의 농도로 녹인 뒤, 이를 glass vial에 vacuum 조건하에서 chloroform을 모두 증발시켜 lipid film 형태로 만들고, 상기 lipid film을 5mg/ml의 농도로 수화시켰다. 수화시키는 용액은 4mg/ml NaCl, 3% Tween 20을 포함하는 증류수이며, 이후 상온 조건에서 20분간 sonication을 통해 lipid를 균일하게 분산시키고 10%의 Glycerol & Propylene glycol(1:1)을 참가한 후 10분간 sonication을 실시하여 유기물질 용액을 준비하였다.
- [0046] (2) 마이크로 플루이드 채널의 제조
- [0047] PDMS base와 경화제(curing agent)를 10:1의 질량비로 혼합하여 Silicon wafer틀(mould) 위에 부어 경화시킨 뒤, 적절한 크기로 다듬어서 도 1 및 2에 도시된 형태의 마이크로 플루이드 채널을 제조하였다.
- [0048] (3) 유기물질 용액 및 기체의 마이크로 플루이드 채널에 주입
- [0049] 상기 유기물질 용액을 50 μ l/min의 유량으로 마이크로 플루이드 채널에 주입하고, 기체(Perfluoropropane(C₃F₈))를 20psi의 압력으로 마이크로 플루이드 채널에 주입하여 마이크로 버블을 형성한 후 마이크로 버블을 포함한 유체를 회수하여 상온/상압에서 보관하였다.
- [0051] <비교예 1>
- [0052] 도 3에 도시된 것과 같은 마이크로 플루이드 채널을 사용한 것을 제외하고는 다른 조건을 실시예 1과 동일하게 마이크로 버블을 제조하였다. 도 3에 도시된 마이크로 플루이드 채널(1')은 배출부(14')가 말단으로 갈수록 폭(W)이 증가하는 형태를 가지는 것을 제외하고는 도 1 및 2를 참조하여 설명한 마이크로 플루이드 채널(1)과 동일하게 형성된다.
- [0054] <비교예 2>
- [0055] 6% Tween 20이 사용된 것을 제외하고는 다른 조건을 실시예 1과 동일하게 하여 마이크로 버블을 제조하였다.
- [0057] <비교예 3>
- [0058] 실시예 1에서 1%의 Glycerol & Propylene glycol(1:1)을 참가한 것을 제외하고는 다른 조건을 실시예 1과 동일하게 하여 마이크로 버블을 제조하였다.
- [0060] <비교예 4>
- [0061] 유기물질 용액을 20 μ l/min의 유량으로 마이크로 플루이드 채널에 주입한 것을 제외하고는 다른 조건을 실시예 1과 동일하게 하여 마이크로 버블을 제조하였다.
- [0063] <실험예 1> 마이크로 플루이드 채널의 배출부 디자인에 따른 마이크로 버블의 안정성 평가
- [0064] (1) 실시예 1 및 비교예 1에 따른 제조과정에서 배출부의 압력값에 대한 컴퓨터 시뮬레이션을 진행하여 그 결과 도 4((a)는 비교예 1, (b)는 실시예 1을 나타냄)에 나타내었고, 이를 수치화하여 도 5((a)는 비교예 1, (b)는 실시예 1을 나타냄)에 나타내었다. 상기 컴퓨터 시뮬레이션은 유한요소법(Finite Element Method, FEM) 방식의 계산을 이용하는 COMSOL(5.0 version) 프로그램을 이용하여 수행되었으며, 마이크로 플루이드 채널 구조와 동일한 모양으로 분석 범위를 지정한 뒤, Laminar flow physics를 통해 압력 분포 결과값을 계산하였다. 도 4의 (a) 및 (b)에서 x축은 배출부의 수평방향의 길이를 나타내며, y축(좌측)은 배출부의 수직방향의 길이를 나타내고, y

축(우측)은 압력값을 나타낸다. 또한, 도 5의 (a) 및 (b)에서 x축은 배출부의 수평방향의 길이를 나타내며, y축은 압력값(수직방향의 거리가 0일 때)을 나타낸다. 또한, 실시예 1 및 비교예 1에 따라 제조된 마이크로 버블 각각을 시간별로 샘플링하여 광학현미경을 이용하여 이미지를 획득하여 도 6((a)는 비교예 1, (b)는 실시예 1을 나타냄)에 나타내었다.

[0065] (2) 도 4 및 5를 보면, 비교예 1의 경우 플로우포커싱부를 통과하여 배출부에 유입된 이후 압력이 매우 급격하게 낮아지는 것을 확인할 수 있고, 실시예 1의 경우 배출부에서 유체의 흐름에 따라 압력이 점진적으로 감소하는 것을 확인할 수 있다. 또한, 도 6을 보면 실시예 1에서 제조된 마이크로 버블은 6시간이 지나도 대부분 파괴되지 않는데 반해, 비교예 1에서 제조된 마이크로 버블은 0.5시간이 지난 후 대부분 파괴됨을 확인할 수 있다. 따라서, 실시예 1의 경우 마이크로 버블을 포함하는 유체가 배출될 때 유체의 흐름에 따라 압력이 점진적으로 감소하여 급격한 압력 변화를 피할 수 있어, 내부 기체가 점진적으로 용해되어 나오는 과정이 존재함으로 마이크로 버블의 내부 압력이 안정화되어 결과적으로 마이크로 버블의 안정성을 높일 수 있음을 알 수 있다.

[0067] <실험예 2> 계면활성제 사용량에 따른 안정성 평가

[0068] (1) 실시예 1 및 비교예 2에 따라 제조된 마이크로 버블 각각을 시간별로 샘플링하여 광학현미경을 이용하여 이미지를 획득하고, Image-Pro Plus software를 이용하여 상기 이미지에서 버블의 숫자를 계산하여 그 결과를 도 7에 나타내었다.

[0069] (2) 도 7을 보면, 실시예 1에 따라 제조된 마이크로 버블이 비교예 2에 따라 제조된 마이크로 버블에 비해 더 오랜 시간 안정성을 가짐을 알 수 있다.

[0071] <실험예 3> 점성향상을 위한 첨가제 사용량에 따른 안정성 평가

[0072] (1) 실시예 1 및 비교예 3에 따라 제조된 마이크로 버블 각각을 시간별로 샘플링하여 광학현미경을 이용하여 이미지를 획득하여 도 8((a)는 비교예 3, (b)는 실시예 1을 나타냄)에 나타내었고, 실시예 1 및 비교예 3에 따라 제조된 마이크로 버블 각각을 시간별로 샘플링하여 초음파 영상을 얻어 도 9((a)는 비교예 3, (b)는 실시예 1을 나타냄)에 나타내었다. 초음파 영상은 제조된 마이크로 버블을 agarose를 통해 만든 틀린 gel phantom에 위치시킨 후 영상을 획득하는 종래의 방법이 이용되었으며, 이 과정에서 2-5MHz의 transducer를 이용하는 상용화된 초음파 진단기기가 사용되었다.

[0073] (2) 도 8을 보면, 실시예 1에 따라 제조된 마이크로 버블이 비교예 3에 따라 제조된 마이크로 버블에 비해 더 오랜 시간 안정성을 가짐을 알 수 있다. 또한, 도 9를 보면, 실시예 1에 따라 제조된 마이크로 버블이 비교예 3에 따라 제조된 마이크로 버블에 비해 영상능이 뛰어난 것을 확인할 수 있어, 실시예 1에 따라 제조된 마이크로 버블은 상온/상압 보관시에도 수시간 동안 초음파 영상능이 유지됨을 알 수 있다.

[0074] <실험예 3> 유기물질 용액 유량에 따른 안정성 평가

[0075] (1) 실시예 1 및 비교예 4에 따라 제조된 마이크로 버블 각각을 시간별로 샘플링하여 광학현미경을 이용하여 이미지를 획득하여 도 10((a)는 비교예 4, (b)는 실시예 1을 나타냄)에 나타내었다.

[0076] (2) 도 10을 보면, 실시예 1에 따라 제조된 마이크로 버블이 비교예 4에 따라 제조된 마이크로 버블에 비해 더 오랜 시간 안정성을 가짐을 알 수 있다.

[0078] 이상에서, 출원인은 본 발명의 다양한 실시예들을 설명하였지만, 이와 같은 실시예들은 본 발명의 기술적 사상을 구현하는 일 실시예일 뿐이며, 본 발명의 기술적 사상을 구현하는 한 어떠한 변경에 또는 수정에도 본 발명의 범위에 속하는 것으로 해석되어야 한다.

부호의 설명

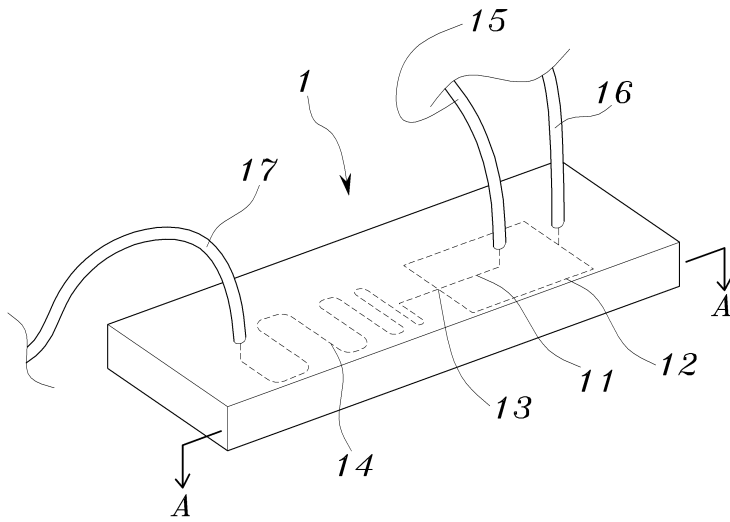
[0079] 1: 마이크로 플루이드 채널 11: 기체이동부 12: 용액이동부
13: 플로우포커싱부 14: 배출부 15: 기체공급관
16: 용액공급관 17: 회수관 141: 연결부

142: 일방향향연장부

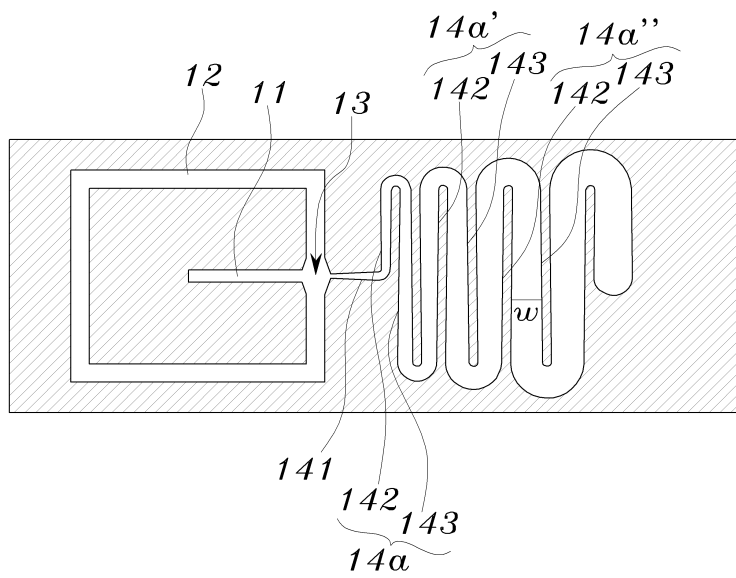
143: 타방향향연장부

도면

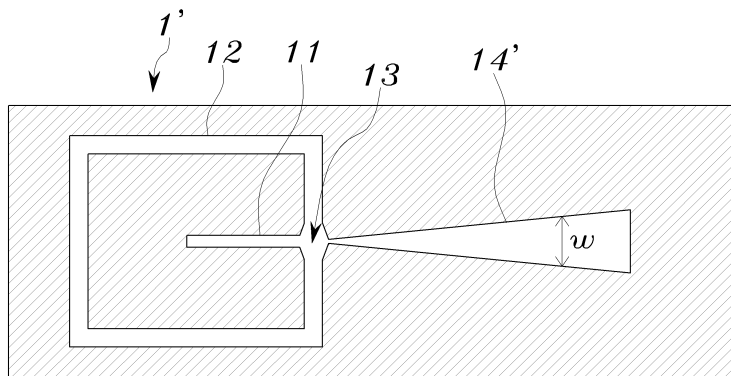
도면1



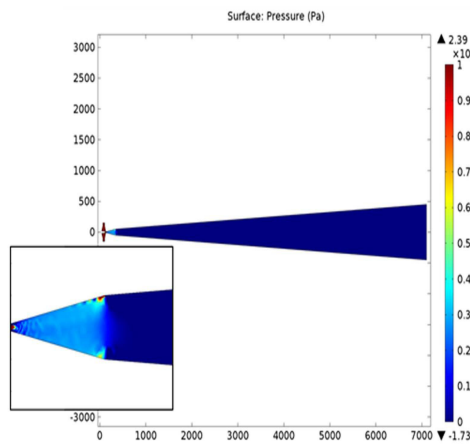
도면2



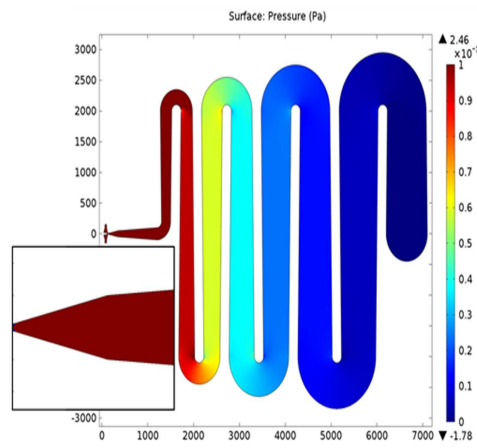
도면3



도면4

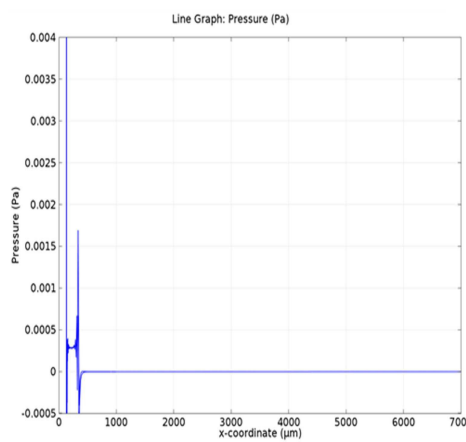


(a)

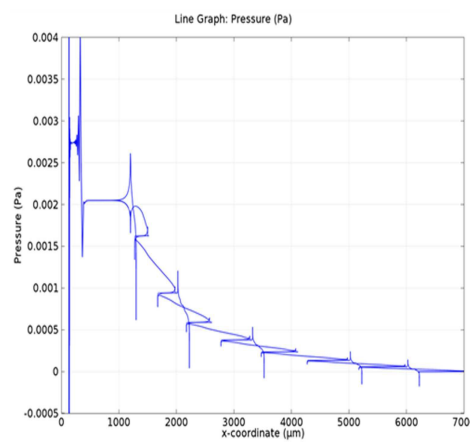


(b)

도면5

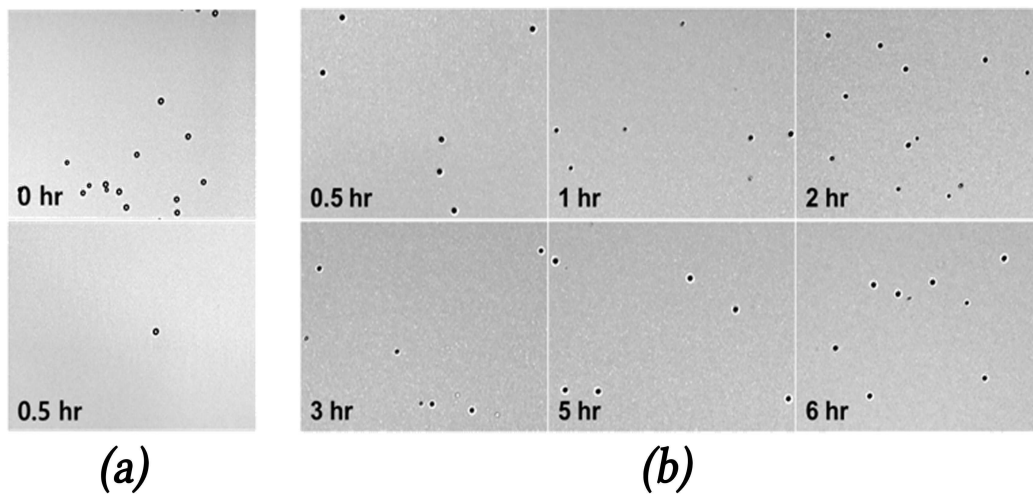


(a)

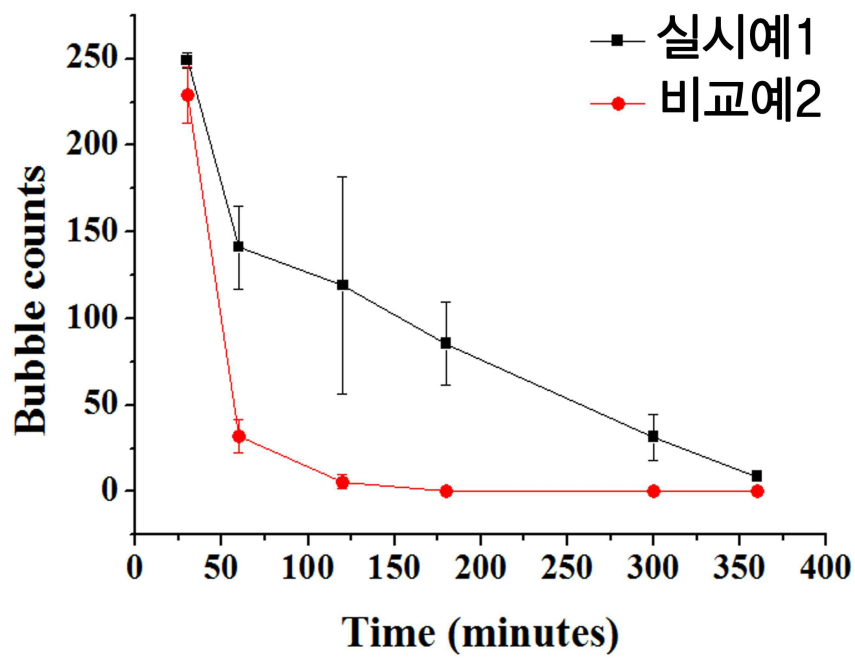


(b)

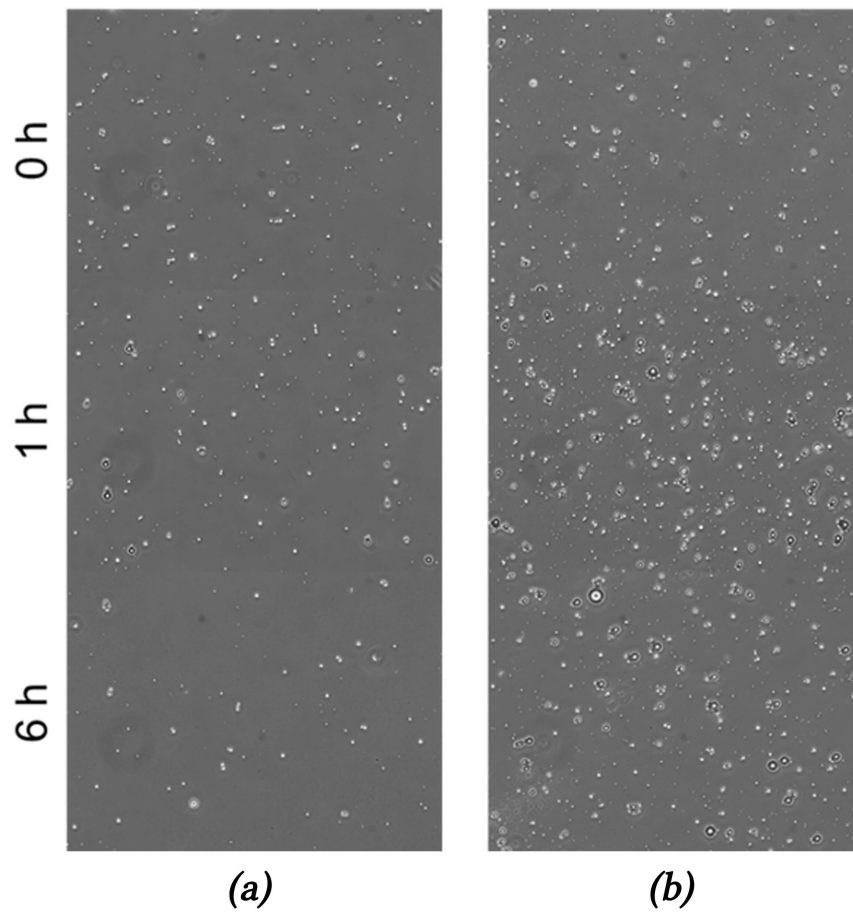
도면6



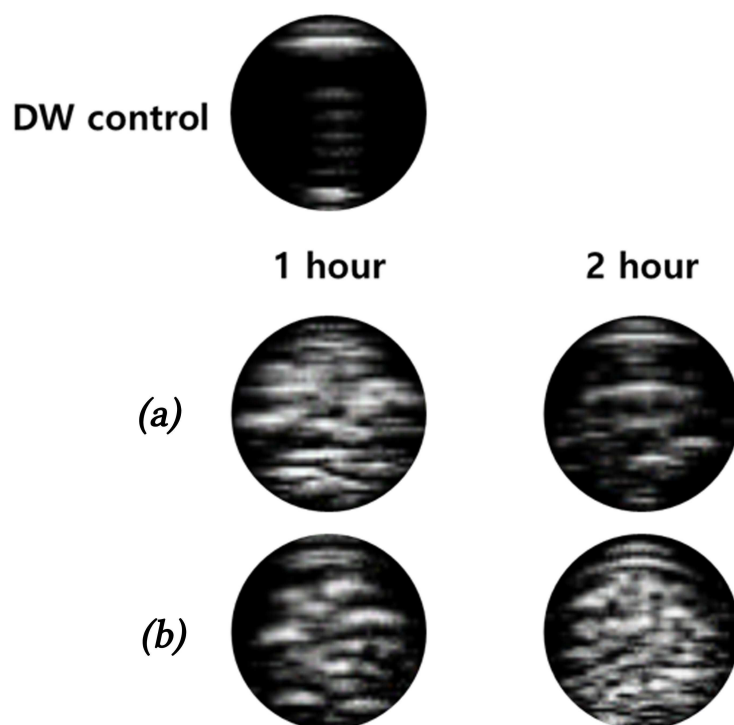
도면7



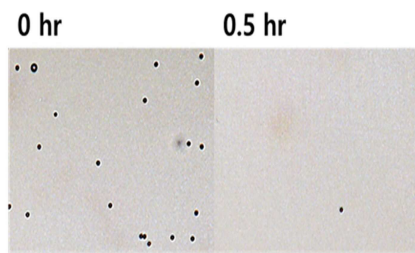
도면8



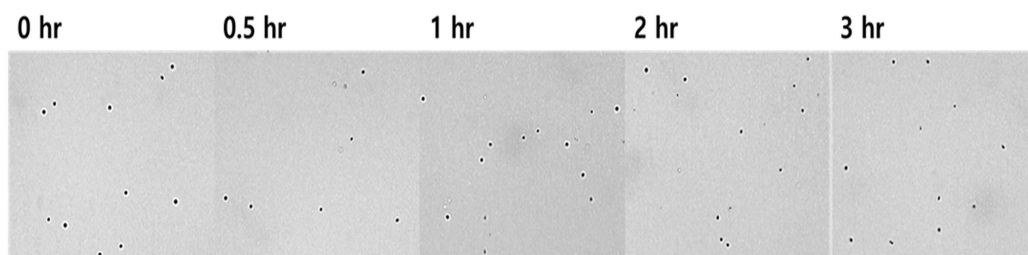
도면9



도면10



(a)



(b)