



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2016년10월18일  
(11) 등록번호 10-1666789  
(24) 등록일자 2016년10월11일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
C08J 3/075 (2006.01) C08B 37/00 (2006.01)  
(52) CPC특허분류  
C08J 3/075 (2013.01)  
C08B 37/0045 (2013.01)  
(21) 출원번호 10-2015-0051487  
(22) 출원일자 2015년04월13일  
심사청구일자 2015년04월13일  
(56) 선행기술조사문헌  
KR1020090128287 A\*  
KR1020130079799 A\*  
JP평성15225900 A  
KR101191268 B1\*  
\*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자  
충남대학교산학협력단  
대전광역시 유성구 대학로 99 (궁동, 충남대학교)  
(72) 발명자  
이창수  
대전광역시 유성구 대학로 99 충남대학교 공대1호  
관 258호  
김채연  
대전광역시 유성구 대학로 99 충남대학교 공대1호  
관 151호  
(74) 대리인  
특허법인 플러스

전체 청구항 수 : 총 5 항

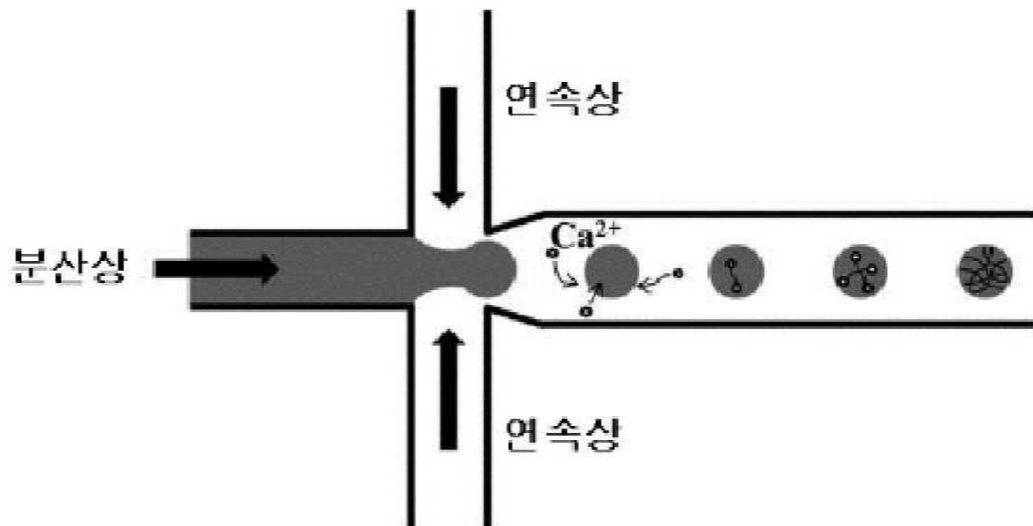
심사관 : 김은정

(54) 발명의 명칭 단분산성 고분자 하이드로젤 미세입자 제조 방법

(57) 요약

본 발명의 고분자 하이드로젤 미세입자 제조 방법은 보다 좁은 분포도 및 우수한 단분산성 특성을 가지면서도 보다 미세한 입자를 제조할 수 있는 특성이 있으며, 간단한 공정을 통하여 높은 수율의 미세입자를 제조할 수 있는 특징이 있다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류  
C08J 2205/022 (2013.01)

---

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

분산상 주입구를 포함하는 분산상 채널; 연속상 주입구를 포함하는 제1유도관 및 제2유도관이 상기 분산상 채널 양편에 연통되는 연속상 채널; 상기 분산상 채널에 연통되어 연속상 및 분산상이 혼합되어 반응되는 반응 채널; 및 상기 반응 채널에 연통되는 배출구;를 포함하는 미세유체칩을 이용한 미세 액적 자가조립에 의한 고분자 하이드로젤 미세입자 제조 방법으로,

- 상기 분산상 채널에 카르복실산기를 포함하는 다당류가 함유된 분산상을 투입하고, 상기 연속상 채널에 칼슘이온 및 오일을 포함하는 연속상을 투입하는 단계;
- 하기 수학식 1을 만족하도록 유속 및 모세관 상수를 조절하여 상기 반응 채널에서 미세액적 자가조립 반응을 유도하는 단계; 및

[수학식 1]

$$Q_d \leq 2.1 \ln Ca + 14.6$$

$$Ca \geq 0.003$$

{  $Q_d$ : 분산상 유속 ( $\mu\text{l}/\text{min}$ ),  $Ca$ : 모세관 상수 ( $Ca = \mu U / \gamma$ )  
[상기  $Ca$ 에서  $\mu$ 는 연속상 동점도,  $U$ 는 연속상 부피 유속,  $\gamma$ 은 분산상과 연속상간의 계면장력] }

- 상기 배출구를 통해 미세입자를 수득하는 단계를 포함하며,

상기 연속상은 칼슘염을 함유하는 수용액을 오일에 분산시킨 후, 수분을 제거하여 제조된 것인 고분자 하이드로젤 미세입자 제조 방법.

#### 청구항 2

제 1항에 있어서,

상기 다당류는 펙틴인 것인 고분자 하이드로젤 미세입자 제조 방법.

#### 청구항 3

제 1항에 있어서,

상기 연속상은 0.1 내지 4 M의 칼슘이온을 포함하는 용액인 것인 고분자 하이드로젤 미세입자 제조 방법.

#### 청구항 4

삭제

#### 청구항 5

삭제

#### 청구항 6

제 1항에 있어서,

상기 칼슘염은 염화칼슘, 탄산칼슘, 산화칼슘, 이산화칼슘 및 수산화칼슘 중에서 선택된 어느 하나 또는 둘 이상의 성분을 포함하는 것인 고분자 하이드로젤 미세입자 제조 방법.

#### 청구항 7

제 1항에 있어서,

상기 c) 단계는 상기 미세입자를 단입자층으로 수득하는 단계를 포함하는 고분자 하이드로젤 미세입자 제조 방법.

## 발명의 설명

### 기술 분야

[0001] 본 발명은 미세유체칩을 이용한 단분산성 고분자 하이드로젤 미세입자 제조 방법에 관한 것이다.

### 배경 기술

[0002] 미세유체칩을 이용하여 단분산성이 우수한 고분자 하이드로젤 미세입자를 제조하는 방법은 화학, 생물, 의료진단/치료 등 다방면에 응용 가능한 기술로서 현재에도 활발히 연구가 진행되고 있는 분야에 속한다.

[0003] 단분산성이 우수한 고분자 하이드로젤 미세입자는 상술한 바와 같이 다양한 분야에 적용 가능하며, 미세입자의 크기가 감소할수록, 단분산성이 향상될수록 물리적/화학적 안정성, 화학 반응성, 생리학적 효율성 등의 여러 측면에서 장점을 가지게 된다.

[0004] 일반적으로 미세유체칩을 이용한 미세입자를 제조하는 방법은 계면활성제와 서로 섞이지 않는 두 유체의 유속을 조절하여 미세입자를 제조하는 방법으로서, T-정선(T-junction)또는 유체집속(Flow-focusing) 구조 등의 미세유체칩을 이용하는 것으로 알려져 있다.

[0005] 구체적으로, 두 유체의 계면장력, 동점도 등의 물리적 특성 또는 화학적 특성에 기인하여 연속상 내에 분산상의 액적 또는 미세입자가 연속적으로 빠르게 생성되는 원리를 이용한다. 이는 단분산성의 액적 또는 입자를 효과적으로 생성할 수 있는 장점이 있는 반면, 액적 또는 미세입자를 형성하기 위해 각 유체의 유속 등의 다양한 변수를 정확히 조절해야 하는 공정상의 어려움이 발생한다. 따라서 단분산성 특성이 우수한 미세입자를 제조하기에는 이론적인 값과 실질적인 값의 차가 큰 것에 기인하여 효율적이지 못한 단점이 존재하였다.

[0006] 한국공개특허 제10-2013-0079799호에는 미세유체집속소자를 이용하는 단분산성 미세 액적 및 고분자 입자의 제조 방법에 대해 공지되어 있지만, 이는 물-오일 에멀전을 이용한 것으로, 카르복실산기를 포함하는 다당류에 적용하기에는 단분산성 특성 및 수율이 저하되는 등의 문제가 따르고, 여전히 다양한 변수의 조절이 어려운 문제가 있다.

[0007] 따라서 카르복실산기를 포함하는 다당류를 이용하여 단분산성이 우수한 고분자 하이드로젤 미세입자를 제조하기 위해서는 각 물리적 변수들을 통제하여, 실질적으로 공정상에 적용할 수 있는 통일된 기준이 필요하다.

### 선행기술문헌

#### 특허문헌

[0008] (특허문헌 0001) 한국공개특허 제10-2013-0079799호

### 발명의 내용

#### 해결하려는 과제

[0009] 본 발명의 목적은 보다 간단한 정의된 공정을 통하여, 보다 좁은 분포도 및 우수한 단분산성 특성을 가지는 고분자 하이드로젤 미세입자 제조 방법을 제공하는 것이다.

[0010] 본 발명의 다른 목적은 상기 특성을 가지면서도 보다 미세한 구형의 입자를 제조할 수 있는 고분자 하이드로젤 미세입자 제조 방법을 제공하는 것이다.

[0011] 본 발명의 또 다른 목적은 고분자 하이드로젤 미세입자를 보다 향상된 수율로 제조할 수 있는 방법을 제공하는 것이다.

### 과제의 해결 수단

- [0012] 본 출원인은 미세유체칩 내에서 고분자가 함유된 분산상이 칼슘이온이 함유된 연속상과 반응하여(즉, 칼슘이온과 고분자 간의 가교반응에 의한) 생성되는 고분자 하이드로젤 미세입자의 단분산성 특성이 분산상 유속 및 모세관 상수(Capillary number)에 직접적으로 의존하는 것을 밝혀내었고, 이를 바탕으로 본 발명을 완성하게 되었다.
- [0013] 구체적으로, 본 발명은 분산상 주입구(102)를 포함하는 분산상 채널(101); 연속상 주입구(202)를 포함하는 제1 유도관(203) 및 제2유도관(204)이 상기 분산상 채널(101) 양편에 연통되는 연속상 채널(201); 상기 분산상 채널(101)에 연통되어 연속상 및 분산상이 혼합되어 반응되는 반응 채널(301); 및 상기 반응 채널(301)에 연통되는 배출구(401);를 포함하는 미세유체칩을 이용한 미세 액적 자가조립에 의한 고분자 하이드로젤 미세입자 제조 방법으로,
- [0014] a) 상기 분산상 채널에 카르복실산기를 포함하는 다당류가 함유된 분산상을 투입하고, 상기 연속상 채널에 칼슘이온이 함유된 연속상을 투입하는 단계;
- [0015] b) 하기 수학식 1을 만족하도록 유속 및 모세관 상수를 조절하여 상기 반응 채널에서 미세액적 자가조립 반응을 유도하는 단계; 및
- [0016] [수학식 1]
- $$Q_d \leq 2.1 \ln Ca + 14.6$$
- $$Ca \geq 0.003$$
- [0017]  $\{Q_d: \text{분산상 유속} (\mu\text{l}/\text{min}), Ca: \text{모세관 상수} (Ca = \mu U / \gamma)$   
 $\text{상기 } Ca \text{에서 } \mu \text{는 연속상 동점도, } U \text{는 연속상 부피 유속, } \gamma \text{는 분산상과 연속상 간의 계면장력}\}$
- [0018] c) 상기 배출구를 통해 미세입자를 수득하는 단계;
- [0019] 를 포함하는 고분자 하이드로젤 미세입자 제조 방법에 관한 것이다.
- [0020] 본 발명의 일 예에 있어서, 상기 다당류는 본 발명의 목적 달성에 한해서는 크게 제한되지 않으나, 예컨대 펙틴일 수 있다.
- [0021] 본 발명의 일 예에 있어서, 본 발명의 목적 달성에 한해서는 제한되지 않으나, 예컨대 상기 분산상은 카르복실산기를 포함하는 다당류 수용액일 수 있다.
- [0022] 본 발명의 일 예에 있어서, 상기 연속상은 오일을 더 포함할 수 있다.

### 발명의 효과

- [0023] 본 발명의 고분자 하이드로젤 미세입자 제조 방법은 분산상과 연속상의 부피 유속, 동점도, 분산상과 연속상 간의 계면장력 등을 정의된 조건에 맞춰 조절하여 단분산성이 우수한 고분자 하이드로젤 미세입자를 제조할 수 있는 특징이 있다.
- [0024] 또한 본 발명의 고분자 하이드로젤 미세입자 제조 방법은 단분산성이 우수하면서도 보다 미세한 구형의 입자를 제조할 수 있는 효과가 있다.
- [0025] 또한 본 발명의 고분자 하이드로젤 미세입자 제조 방법은 보다 높은 수율의 미세입자를 제조할 수 있는 효과가 있다.

### 도면의 간단한 설명

- [0026] 도 1은 본 발명의 고분자 하이드로젤 미세입자의 제조 원리 및 방법을 개략적으로 도시한 모식도이며,  
 도 2는 본 발명에서 사용된 미세유체칩의 일 예를 도시한 도면이며,

도 3은 본 발명의 일 실시예에 따른 분산상 유속 및 모세관 상수에 따른 고분자 하이드로젤 미세입자의 형성 정도를 나타낸 그래프이며,

도 4는 본 발명의 일 실시예에 따른 분산상 유속 및 모세관 상수에 따른 고분자 하이드로젤 미세입자의 형성 형태를 나타낸 것이며,

도 5는 본 발명의 실시예 1에 따라 제조된 펙틴 하이드로젤 미세입자를 도립현미경(Inverted microscope)을 이용하여 관찰한 이미지이며,

도 6은 본 발명의 실시예 1에 따라 제조된 펙틴 하이드로젤 미세입자의 평균입경(Average diameter), 표준편차(Standard deviation, Stdev), 변동계수(Coefficient of variation, CV) 및 입경에 따른 미세입자 수(%)의 분포를 나타낸 그래프이다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0027] 이하 첨부한 도면들을 참조하여 본 발명의 단분산성 고분자 하이드로젤 미세입자 제조 방법을 상세히 설명한다.
- [0028] 본 명세서에 기재된 도면은 당업자에게 본 발명의 사상이 충분히 전달될 수 있도록 하기 위해 예로서 제공되는 것이다. 따라서 본 발명은 제시되는 도면들에 한정되지 않고 다른 형태로 구체화될 수도 있으며, 상기 도면들은 본 발명의 사상을 명확히 하기 위해 과장되어 도시될 수 있다.
- [0029] 이때, 사용되는 기술 용어 및 과학 용어에 있어서 다른 정의가 없다면, 이 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자가 통상적으로 이해하고 있는 의미를 가지며, 하기의 설명 및 첨부 도면에서 본 발명의 요지를 불필요하게 흐릴 수 있는 공지 기능 및 구성에 대한 설명은 생략한다.
- [0030] 또한 본 명세서에서 특별한 언급 없이 사용된 %의 단위는 중량을 의미한다.
- [0031] 본 발명은 단분산성 특성이 우수한 고분자 하이드로젤 미세입자의 제조 방법에 관한 것으로, 미세유체칩 내에서 고분자가 함유된 분산상이 칼슘이온이 함유된 연속상과 반응하는 원리에 의해 상기 미세입자가 형성된다. 즉, 칼슘이온과 고분자 간의 가교반응에 의해 생성되는 고분자 하이드로젤 미세입자의 단분산성 특성을 향상시키기 위해, 기준 범위 내에서 특정 변수들을 조절하는 등의 방법으로 상기 미세입자를 제조하는 방법에 관한 것이다.
- [0032] 구체적으로, 본 발명에서는 고분자 하이드로젤 미세입자의 단분산성 특성이 분산상 유속 및 모세관 상수(Capillary number)에 직접적으로 의존하는 것을 밝혀내었으며, 이를 바탕으로 상기 분산상 유속 및 모세관 상수(연속상의 유속, 부피유속, 동점도 및 분산상과 연속상 간의 계면장력에 의존)를 조절하여 단분산성이 우수한 고분자 하이드로젤 미세입자를 제조할 수 있는 특징이 있다.
- [0033] 이하 본 발명의 고분자 하이드로젤 미세입자 제조 방법에 대하여 상세히 설명한다.
- [0034] 본 발명은 분산상 주입구(102)를 포함하는 분산상 채널(101); 연속상 주입구(202)를 포함하는 제1유도관(203) 및 제2유도관(204)이 상기 분산상 채널(101) 양편에 연통되는 연속상 채널(201); 상기 분산상 채널(101)에 연통되어 연속상 및 분산상이 혼합되어 반응되는 반응 채널(301); 및 상기 반응 채널(301)에 연통되는 배출구(401);를 포함하는 미세유체칩을 이용한 미세 액적 자가조립에 의한 고분자 하이드로젤 미세입자 제조 방법으로,
- [0035] a) 상기 분산상 채널에 카르복실산기를 포함하는 다당류가 함유된 분산상을 투입하고, 상기 연속상 채널에 칼슘이온이 함유된 연속상을 투입하는 단계;
- [0036] b) 하기 수학적 식 1을 만족하도록 유속 및 모세관 상수를 조절하여 상기 반응 채널에서 미세액적 자가조립 반응을 유도하는 단계; 및
- [0037] [수학적 식 1]
- $$Q_d \leq 2.1 \ln Ca + 14.6$$
- $$Ca \geq 0.003$$
- [0038]  $\{ Q_d : \text{분산상 유속} (\mu\ell/\text{min}), Ca : \text{모세관 상수} (Ca = \mu U / \gamma) \}$   
 $\{ \text{상기 } Ca \text{에서 } \mu \text{는 연속상 동점도, } U \text{는 연속상 부피유속, } \gamma \text{는 분산상과 연속상 간의 계면장력} \}$

- [0039] c) 상기 배출구를 통해 미세입자를 수득하는 단계;
- [0040] 를 포함하는 고분자 하이드로젤 미세입자 제조 방법에 관한 것이다. 즉, 상기 미세유체칩에 분산상 및 연속상을 투입하여 이온성 가교(Ionic cross linking)반응에 의한 고분자 하이드로젤 미세입자 제조 방법에 관한 것이며, 이의 모식도는 도 1 및 도 2에 도시되어 있다.
- [0041] 본 발명의 일 예에 있어서, 상기 수학식 1을 만족하는 경우, 구형의 우수한 단분산성을 갖는 하이드로젤 미세입자가 형성된다. 상기 수학식 1을 만족하지 않는 경우, 도 4의 b 및 c와 같은 원리로 구 형태가 아닌 불특정 형태의 하이드로젤 미세 입자가 형성되며, 단분산성이 매우 저조한 하이드로젤 미세 입자가 형성되거나 도 4의 d와 같은 원리로 미세 입자 자체가 생성되지 않게 된다.
- [0042] 상기 수학식 1에서 상기  $Q_d$ 는 분산상 유속(flow rate of dispersed phase)을 의미하며, 단위는  $\mu\text{l}/\text{min}$ 일 수 있다. 상기  $Ca$ 는 모세관 상수(Capillary number)를 의미하며,  $Ca = \mu U / \gamma$ 로 표기될 수 있다. 상기  $\mu$ 는 연속상의 동점도(Dynamic viscosity of continuous phase)를 의미하며, 상기  $\gamma$ 는 분산상과 연속상 간의 계면장력(Interfacial tension between two phases)을 의미한다.
- [0043] 상기 수학식 1에서  $U$ 는 연속상 부피유속(flow rate of continuous phase)을 의미하며,  $U = Q_c / A$ 로 다시 표기될 수 있다. 상기  $Q_c$ 는 연속상 유속(flow rate of continuous phase)을 의미하며 상기  $A$ 는 연속상 및 분산상이 반응하는 반응 채널의 단면적을 의미한다.
- [0044] 본 발명의 일 예에 있어서, 동점도 및 계면장력은 독립적으로 분산상, 연속상 또는 분산상 및 연속상의 물질 특성에 의해 조절될 수 있다. 또한 상기 수학식 1을 만족하는 범위에서 분산상 및 연속상의 유속 등을 각각 조절할 경우, 우수한 단분산성을 가지는 구형의 고분자 하이드로젤 미세입자의 제조가 가능하다. 구체적인 일 예로, 동점도 및 계면장력은 분산상 또는 연속상의 물질 특성에 따라 조절될 수 있으므로, 상기 수학식 1을 만족하는 범위에서는 제한되지 않으나, 예컨대 각각 14 내지 19  $\text{g}/\text{s}^2$  및 10 내지 19 cst 인 것을 예시할 수 있다.
- [0045] 본 발명의 일 예에 있어서, 상기 분산상은 본 발명의 목적 달성에 한해서는 제한되지 않으나, 예컨대 카르복실산기를 포함하는 다당류 수용액일 수 있다.
- [0046] 구체적인 일 예로, 상기 수용액의 농도는 본 발명의 목적 달성에 한해서는 제한되지 않으나, 예컨대 수용액 전체 중량 기준, 0.5 내지 8 중량%, 바람직하게는 1 내지 5 중량%일 수 있다. 상기 농도 범위를 만족하는 경우, 점도 등에 따른 상기 변수들의 변화 범위 내의 보다 안정적인 조건상에서 미세입자가 형성되므로, 단분산성이 보다 향상된 고분자 하이드로젤 미세입자를 제조할 수 있다. 하지만 이는 바람직한 일 예일 뿐, 본 발명이 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0047] 본 발명의 일 예에 있어서, 상기 다당류는 카르복실산기를 포함하는 다당류라면 본 발명의 목적 달성에 한해서 크게 제한되지 않으나, 바람직하게는 펙틴(Pectin)을 사용하는 것이 보다 우수한 단분산성을 갖는 하이드로젤 미세입자를 제조하는 데에 보다 바람직하다.
- [0048] 일반적으로, 카르복실산기를 포함하는 고분자 중 하나인 상기 펙틴은 식물 세포벽으로부터 유래되는 복잡한 다당류에 속하며, 다양한 생명공학분야에서 널리 이용되고 있지만, 그 구조 및 조성은 아직까지도 명확히 특정되어 있지 않았다. 하지만 상기 펙틴은 에스테르화 정도에 따라 고-메톡실 펙틴(High-methoxyl pectin, HM pectin) 또는 저-메톡실 펙틴(Low-methoxyl pectin, LM pectin)으로 구분될 수 있다. 또한 저-메톡실 펙틴은 일부 기능이 아민기 등으로 치환될 수 있으며, 예컨대 저-메톡실 아민화 펙틴(Low-methoxyl amidated pectin, LMA pectin)을 예시할 수 있다.
- [0049] 본 발명의 일 예에 있어서, 상기 분산상은 본 발명의 목적 달성에 한해서는 제한되지 않으나, 예컨대 우수한 단분산성을 갖는 하이드로젤 미세입자를 제조하기 위해서는 저-메톡실 펙틴인 것이 바람직하다.
- [0050] 반응하는 원리를 살펴보면, 분산상이 연속상과 반응하여 젤(Gel)을 형성하게 되는데, 분산상인 카르복실산기를 포함하는 다당류가 칼슘이온을 함유하는 연속상(또는 칼슘이온 및 오일을 함유하는 연속상)과 반응할 경우, 상기 칼슘이온( $\text{Ca}^{2+}$ )의 존재 하에 젤이 생성된다. 구체적으로, 상기 연속상에 존재하는 칼슘이온이 분산상인 카르복실산기를 포함하는 다당류의 외부로부터 이온성 가교반응에 의한 젤화가 진행되어 고분자 하이드로젤 미세입자가 형성된다.
- [0051] 구체적인 일 예로, 카르복실산기를 포함하는 다당류에 속하는 펙틴의 경우, 연속상에 함유되어 있는 칼슘이온과

접촉하여 칼슘이온과 펙틴의 음이온기(예컨대  $\text{COO}^-$ ) 사이의 결합에 의하여 부분적으로 변형이 일어나게 된다. 따라서 미세유체칩 내에서 생성된 펙틴 미세입자는 일반적으로 오일보다 밀도가 낮기 때문에 계면에서 미세유체칩 아래로 느리게 배출되어, 단분산성이 보다 우수한 펙틴 하이드로젤 미세입자의 제조가 가능하다.

- [0052] 본 발명의 일 예에 있어서, 상기 연속상은 오일을 더 포함할 수 있다. 상기 오일은 포도씨유, 올리브유, 콩기름 또는 캐놀라유 등을 포함하는 식용 오일 또는 미네랄 오일 등을 포함하는 공업용 오일을 예시할 수 있으며, 상기 오일은 다양한 분야에서 널리 사용되는 물질이므로 이외의 공지된 오일을 사용하여도 제한되지 않는다.
- [0053] 구체적인 일 예로, 상기 오일은 본 발명의 목적 달성에 한해서는 제한되지 않으나, 미네랄 오일인 것이 보다 바람직할 수 있다. 칼슘이온이 미네랄 오일에 분산되어 존재할 경우, 미네랄 오일에 안정적으로 분산된 칼슘이온이 카르복실산기를 포함하는 다당류와 보다 안정적인 가교반응을 할 수 있기 때문이다. 따라서 단분산성이 보다 우수한 고분자 하이드로젤 미세입자의 제조가 가능하다. 또한 상기 오일은 다양한 분야에서 널리 사용되는 물질로 예컨대 Sigma-Aldrich의 상품명 M5310을 예시할 수 있으나, 이 외의 미네랄 오일을 사용해도 무방하다.
- [0054] 본 발명의 일 예에 있어서, 상기 연속상은 본 발명의 목적 달성에 한해서는 제한되지 않으나, 예컨대 0.1 내지 4 M, 바람직하게는 0.5 내지 3 M의 칼슘이온을 포함하는 용액일 수 있다. 상기 농도 범위의 칼슘이온을 사용할 경우, 반응 후 미세입자와 함께 잔류하는 칼슘이온의 발생을 최소화할 수 있어, 화학적 또는 물리적 변형 등을 최소화할 수 있으므로, 보다 우수한 단분산성을 갖는 하이드로젤 미세입자 제조가 가능하다.
- [0055] 본 발명의 일 예에 있어서, 상기 연속상은 본 발명의 목적 달성에 한해서는 제한되지 않으나, 예컨대 칼슘염을 함유하는 수용액을 오일에 분산시킨 후, 수분을 제거하여 제조될 수 있다. 구체적으로, 본 발명의 목적 달성에 한해서는 제한되지 않으나, 예컨대 상기 연속상은 0.1 내지 4 M 칼슘염 수용액과 0.1 내지 20 중량%의 계면활성제가 함유된 오일을 각각 1:2 내지 1:5 부피비로 혼합한 후, 수분을 제거하여 칼슘이온이 분산된 오일일 수 있다. 상기와 같이 칼슘염을 먼저 수용액에 용해한 후, 오일에 분산시켜 함유된 수분을 제거할 경우, 칼슘이온이 오일에 보다 균일하게 분산되어, 상기 b) 단계에서의 반응을 보다 안정적으로 유도할 수 있다. 따라서 보다 향상된 단분산성 특성의 고분자 하이드로젤 미세입자의 제조가 가능하다.
- [0056] 본 발명의 일 예에 있어서, 상기 수분을 제거하는 방법은 특별히 제한되는 것은 아니나, 예컨대 오일과 수분의 끓는 점(Boiling point) 차이를 이용한 선택적 수분 증발 방법을 이용할 수 있으며, 예컨대 진공 상태에서 상기 방법을 이용하는 것이 확실한 수분 제거에 보다 효과적일 수 있다.
- [0057] 본 발명의 일 예에 있어서, 상기 칼슘이온은 본 발명의 목적 달성에 한해서는 제한되지 않으나, 예컨대 이온 결정, 플루오르화물, 황산염, 인산염, 탄산염, 규산염, 유기산염, 염화물, 브롬화물, 요오드화물, 질산염 및 아세트산염 등에서 선택된 성분으로부터 유래되는 것일 수 있다.
- [0058] 구체적인 일 예로, 상기 칼슘염은 본 발명의 목적 달성에 한해서는 제한되지 않으나, 예컨대 염화칼슘, 탄산칼슘, 산화칼슘, 이산화칼슘 및 수산화칼슘 등에서 선택된 어느 하나 또는 둘 이상의 성분을 포함할 수 있다. 이외에도, 칼슘이온을 함유한 물질이라면 크게 제한되지 않는다.
- [0059] 본 발명의 일 예에 있어서, 상기 연속상은 계면활성제를 더 포함할 수 있다. 상기 연속상은 칼슘이온을 함유한 것으로, 연속상에 포함된 계면활성제는 연속상이 미세유체 채널에 잘 젖게 하여 분산상의 안정적인 생성이 용이하도록 돕는 역할을 한다. 구체적으로 계면활성제의 종류는 본 발명의 목적 달성에 한해서는 제한되지 않으나, 예컨대 솔비탄모노올레이트(Sorbitan monooleate) 등을 예시할 수 있다.
- [0060] 본 발명의 일 예에 있어서, 상기 계면활성제의 친수성 친유성 평형(Hydrophilic lipophilic balance, HLB)은 본 발명의 목적 달성에 한해서는 제한되지 않으나, 예컨대 3 내지 6일 수 있다. 하지만 이는 바람직한 일 예일 뿐, 본 발명이 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0061] 본 발명의 일 예에 있어서, 상기 연속상은 전체 연속상 중량 기준, 계면활성제 0.1 내지 20 중량%를 포함할 수 있으나, 상기와 같은 연속상 제조 방법 등에 의해 계면활성제의 함량 범위가 조절될 수 있으므로, 상기 함량은 크게 제한되지 않는다.
- [0062] 본 발명의 일 예에 있어서, 상기 c) 단계는 본 발명의 목적 달성에 한해서는 제한되지 않으나, 예컨대 고분자 하이드로젤 미세입자가 수득되는 영역의 표면층이 중력 방향과 80 내지 100도, 바람직하게는 85 내지 95도의 각을 이루면서 수득되며, 수득되는 상기 배출구 끝단 하부와 상기 영역 상부의 높이 차이가 0.5 cm 이하인 단계를 포함할 수 있다. 상기 영역의 표면층은 고분자 하이드로젤 미세입자를 함유하는 용액의 표면층을 의미한다. 상기와 같이 미세입자를 수득할 경우, 상기 용액 상에 상기 미세입자가 중력방향으로 서로 적층되지 않고 단입자

층을 이루면서 연속적으로 수득할 수 있으므로, 중력에 의한 미세입자의 물리적 변형을 최소화할 수 있다. 또한 고분자 하이드로젤 미세입자가 펙틴 하이드로젤 미세입자일 경우, 미세유체칩 내에서 생성된 상기 미세입자는 일반적으로 오일보다 밀도가 낮기 때문에 계면에서 미세유체칩 아래로 느리게 배출되어, 중력방향으로 서로 적층되지 않고 단일자층을 이루면서 연속적이며 안정적으로 수득할 수 있으므로, 중력에 의한 미세입자의 물리적 변형을 보다 최소화할 수 있다.

[0063] 본 발명의 일 예에 있어서, 고분자 하이드로젤 미세 입자의 평균입경은 분산상과 연속상의 유속, 부피유속, 동점도 또는 분산상과 연속상 간의 계면장력 등의 변수에 의해 조절될 수 있으므로, 제한되지 않으나, 상기 수학적 식 1을 만족할 경우, 50 내지 90  $\mu\text{m}$ , 바람직하게는 60 내지 80  $\mu\text{m}$ 일 수 있다.

[0064] 본 발명의 일 예에 있어서, 고분자 하이드로젤 미세 입자의 입경(지름)에 대한 표준편차 및 변동계수는 분산상과 연속상의 유속, 부피유속, 동점도 또는 분산상과 연속상 간의 계면장력 등의 변수에 의해 조절될 수 있으므로, 제한되지 않으나, 상기 수학적 식 1을 만족할 경우, 각각 2.3 내지 2.8  $\mu\text{m}$  및 4.6% 이하일 수 있다. 상기 변동계수는 표준편차를 평균값으로 나눈 값을 의미한다.

[0065] 본 발명의 일 예에 있어서, 상기 미세유체칩은 분산상 주입구를 포함하는 분산상 채널; 연속상 주입구를 포함하는 제1유도관 및 제2유도관이 상기 분산상 채널 양편에 연통되는 연속상 채널; 상기 분산상 채널에 연통되어 연속상 및 분산상이 혼합되어 반응되는 반응 채널; 및 상기 반응 채널에 연통되는 배출구;를 포함하는 구조를 가질 수 있으며, 상기 구조는 도 1 및 도 2에 도시되어 있다. 구체적으로, 제1유도관 및 제2유도관이 분산상 채널 양편에 연통되어 만나는 지점에서 분산상과 연속상의 혼합이 이루어지므로, 상기 지점에서부터 반응 채널 방향으로 반응이 진행될 수 있다.

[0066] 비제한적인 일 예로, 상기 연속상 채널은 연속상 주입구에서 병렬로 분지된 제1유도관 및 제2유도관이 상기 분산상 채널 양편에 연통되는 연속상 채널을 포함할 수 있다.

[0067] 본 발명의 일 예에 있어서, 상기 미세유체칩은 본 발명의 목적 달성에 한해서는 제한되지 않으나, 예컨대 소프트 리소그래피(Soft lithography) 또는 포토리소그래피 (Photolithography) 방법으로 제조될 수 있다. 구체적인 일 예로, 미세유체칩은 폴리디메틸실록산(Polydimethylsiloxane, PDMS)을 기반으로 경화제(Curing agent)와 혼합되어 제조될 수 있다. 혼합비는 크게 제한되지 않으나, 예컨대 폴리디메틸실록산 100 중량부 기준, 경화제 3 내지 30 중량부일 수 있다. 상기 폴리디메틸실록산 및 경화제가 혼합된 혼합물을 구조 성형 틀(Molding)에 부어 목표 구조를 갖는 미세유체칩을 제조하는 단계, 산소 플라즈마 처리 단계 등을 거쳐 예컨대 도 1 및 도 2와 같은 구조를 갖는 미세유체칩을 제조할 수 있다. 상기 미세유체칩은 다양한 분야에서 사용되고 있으며, 널리 공지된 것이므로, 연속상과 분산상이 혼합되어 반응을 일으킬 수 있는 것이라면 이들을 사용해도 크게 제한되지 않는다.

[0068] 이하 본 발명을 제조에 및 실시예를 통해 상세히 설명하나, 이들은 본 발명을 보다 상세하게 설명하기 위한 것으로, 본 발명의 권리범위가 하기의 제조에 및 실시예에 의해 한정되는 것은 아니다.

[0069] [제조예 1] 미세유체칩 제조

[0070] 본 발명에서 사용된 미세유체칩은 소프트 리소그래피(Soft lithography)와 포토리소그래피(Photolithography) 방법으로 제작되었다. 리소그래피에 관하여는 엉거 등의 참고문헌(M.A. Unger, H.P. Chou, T. Thorsen, A. Scherer, S.R. Quake, Monolithic Microfabricated Valves and Pumps by Multilayer Soft Lithography, Science, 2000, 288, 113-116.)에 개시된 바를 참조할 수 있다.

[0071] 도 1 및 도 2에 개념적으로 도시된 바와 같이, 주입구를 포함하는 분산상 채널, 주입구를 포함하는 제1유도관 및 제2유도관이 상기 분산상 채널 양편에 연통되는 연속상 채널, 상기 분산상 채널에 연통되어 연속상 및 분산상이 혼합되어 반응되는 반응 채널 및 상기 반응 채널에 연통되는 배출구를 포함하는 구조를 갖는 미세유체칩을 제조하였다.

[0072] 구체적으로, 실리콘 웨이퍼 위에 네거티브 포토레지스트(SU-8 3050, MicroChem Co.)를 높이가 92.41  $\mu\text{m}$ 가 되도록 1,500 rpm으로 스핀 코팅한다. 상기 구조 형상이 있는 마스크를 통해 자외선을 조사하여 상기 구조와 반대 형상을 갖는 마스터 몰드를 제작하였다. 이후, Dow Corning사의 폴리디메틸실록산(Polydimethylsiloxane, PDMS) 및 경화제를 각각 10:1(w/w)로 혼합하여 상기 마스터 몰드에 부었다. 그리고 65°C에서 6시간 동안 오븐에

서 경화시킨 후, 상기 마스터 몰드로부터 미세유로 PDMS를 분리하여 높이 0.5 cm의 PDMS 층을 올려 1 분 동안 산소 플라즈마 처리를 하였다. 이어서 65℃ 오븐에서 12시간 동안 경화시켜 통로 지름이 235  $\mu\text{m}$ 인 상기 구조를 갖는 미세유체칩을 제조하였다.

[0073] [제조예 2] 연속상 제조

[0074] 미네랄 오일(M5310, Sigma-Aldrich)(밀도 0.84 g/ml)에 솔비탄모노올레이트(Span 80, Sigma-Aldrich)를 각각 98:2 중량비로 혼합하여 계면활성제-오일 혼합액을 제조하였다. 상기 혼합액과 4 M의 염화칼슘 수용액을 각각 3:1 부피비로 혼합한 후, 초음파처리(Ultrasonication)하여 칼슘이온이 분산된 물-오일 혼합액을 제조하였다.

[0075] 상기 물-오일 혼합액에 함유된 물을 제거하기 위하여, 진공 상태에서 90℃의 열을 가하여 선택적으로 물을 모두 제거하여 칼슘이온이 분산된 미네랄 오일인 연속상을 제조하였다.

[0076] [실시예 1]

[0077] 제조예 1의 미세유체칩의 분산상 주입구에 3 중량%의 저-메톡실 아민화 펙틴(LMA-106 AS-YA, Jupiter International Co., LTD.) 수용액을 투입하고, 동시에 제조예 2의 연속상을 상기 미세유체칩의 연속상 주입구에 투입하여 상기 수학식 1을 만족하도록 분산상 유속 및 연속상 유속 등의 변수를 하기 표 1과 같이 조절하여 구형의 펙틴 하이드로젤 미세입자를 제조하였다. 또한 배출구로부터 미세입자가 수득될 때, 상기 미세입자가 배출되어 수득되는 영역의 용액 표면층이 중력 방향과 수직이 되도록 미세유체칩을 위치시켜 상기 미세입자를 수득하였다. ( $Ca = \mu U / \gamma$ 에서  $\mu = 14.2 \text{ cst}$ ,  $\gamma = 17.2 \text{ g/s}^2$ ,  $U = Q_c / A$ 에서  $A = 21716.35 \mu\text{m}^2$ )

[0078] 하기 표 1과 같이 변수를 조절한 결과, 단분산성이 매우 우수한 구형의 펙틴 하이드로젤 미세입자가 생성되는 것을 확인하였다. 상기 미세입자의 이미지는 도 5에 도시되어 있다.

표 1

|       | $Q_d(\mu\ell/\text{min})$<br>(분산상 유속) | Ca<br>(모세관 상수) | Ca에 따른 $Q_d$ 임계값<br>(수학식 1에 따른 $Q_d$ ) | 미세입자 형태 |
|-------|---------------------------------------|----------------|----------------------------------------|---------|
| 실시예 1 | 1                                     | 0.0030         | 2.40                                   | 구형      |
|       | 1                                     | 0.0045         | 3.26                                   |         |
|       | 1                                     | 0.0060         | 3.86                                   |         |
|       | 1                                     | 0.0075         | 4.33                                   |         |
|       | 1                                     | 0.0090         | 4.71                                   |         |
|       | 1                                     | 0.0106         | 5.05                                   |         |
|       | 1                                     | 0.0121         | 5.33                                   |         |
|       | 2                                     | 0.0030         | 2.40                                   |         |
|       | 2                                     | 0.0045         | 3.26                                   |         |
|       | 2                                     | 0.0060         | 3.86                                   |         |
|       | 2                                     | 0.0075         | 4.33                                   |         |
|       | 2                                     | 0.0090         | 4.71                                   |         |
|       | 2                                     | 0.0106         | 5.05                                   |         |
|       | 2                                     | 0.0121         | 5.33                                   |         |
|       | 3                                     | 0.0045         | 3.26                                   |         |
|       | 3                                     | 0.0060         | 3.86                                   |         |
|       | 3                                     | 0.0075         | 4.33                                   |         |
|       | 3                                     | 0.0090         | 4.71                                   |         |
|       | 3                                     | 0.0106         | 5.05                                   |         |
|       | 3                                     | 0.0121         | 5.33                                   |         |
|       | 4                                     | 0.0075         | 4.33                                   |         |
|       | 4                                     | 0.0090         | 4.71                                   |         |
|       | 4                                     | 0.0106         | 5.05                                   |         |
|       | 4                                     | 0.0121         | 5.33                                   |         |
|       | 5                                     | 0.0106         | 5.05                                   |         |
|       | 5                                     | 0.0121         | 5.33                                   |         |

[0079]

[0080]

[비교예 1]

[0081]

제조예 1의 미세유체칩의 분산상 주입구에 3 중량%의 저-메톡실 아민화 펙틴(LMA-106 AS-YA, Jupiter International Co., LTD.) 수용액을 투입하고, 동시에 제조예 2의 연속상을 상기 미세유체칩의 연속상 주입구에 투입하여 상기 수학식 1을 만족하지 않도록 분산상 유속 및 연속상 유속 등의 변수를 하기 표 2와 같이 조절하여 구형의 펙틴 하이드로젤 미세입자를 제조하였다. ( $Ca = \mu U / \gamma$ 에서  $\mu = 14.2 \text{ cst}$ ,  $\gamma = 17.2 \text{ g/s}^2$ ,  $U = Q_c / A$ 에서  $A = 21716.35 \mu\text{m}^2$ )

[0082]

하기 표 2와 같이 상기 수학식 1을 만족하지 않도록 변수를 조절한 결과, 단분산성이 매우 저조한 불특정 형태의 펙틴 하이드로젤 미세입자가 생성되거나 미세입자 자체가 생성되지 않는 것을 확인하였다.

표 2

|       | $Q_d(\mu\ell/\text{min})$<br>(분산상 유속) | Ca<br>(모세관 상수) | Ca에 따른 $Q_d$ 임계값<br>(수학식 1에 따른 $Q_d$ ) | 미세입자 형태 |
|-------|---------------------------------------|----------------|----------------------------------------|---------|
| 비교예 1 | 1                                     | 0.0015         | 0.95                                   | 불특정     |
|       | 2                                     | 0.0015         | 0.95                                   |         |
|       | 3                                     | 0.0030         | 2.40                                   |         |
|       | 4                                     | 0.0045         | 3.25                                   |         |
|       | 4                                     | 0.0060         | 3.86                                   |         |
|       | 5                                     | 0.0075         | 4.33                                   |         |
|       | 5                                     | 0.0091         | 4.73                                   |         |
|       | 6                                     | 0.0122         | 5.35                                   |         |
|       | 6                                     | 0.0122         | 5.35                                   |         |

[0083]

[0084]

상기 결과는 도 3에 도시되어 있으며, 도 4의 a, b, c 및 d에 도시된 미세입자 형성 원리를 참조할 수 있다. 상기 수학식 1을 만족하는 실시예 1의 경우, 도 4의 a의 원리로 구형의 우수한 단분산성을 갖는 하이드로젤 미세입자가 형성되었다. 하지만 상기 수학식 1을 만족하지 않는 비교예 1의 경우, 도 4의 b, c 및 d와 같은 원리로 구 형태가 아닌 불특정 형태의 하이드로젤 미세입자가 형성되거나, 미세입자 자체가 생성되지 않았다.

[0085]

도 5는 상기 수학식 1을 만족하는 실시예 1에 따라 제조된 펙틴 하이드로젤 미세입자를 도립현미경(Inverted microscope)을 이용하여 관찰한 이미지이다. 상기 이미지에서도 단분산성이 매우 우수한 구형의 펙틴 하이드로젤 미세입자가 형성됨을 확인할 수 있다.

[0086]

도 6은 본 발명의 실시예 1에 따라 제조된 펙틴 하이드로젤 미세입자의 평균입경(Average diameter), 표준편차(Standard deviation, Stdev), 변동계수(Coefficient of variation, CV) 및 입경에 따른 미세입자 수(%)의 분포를 나타낸 그래프이다. 평균 입경이  $72.05 \mu\text{m}$ 이고, 표준편차가  $2.51 \mu\text{m}$ 이며, 변동계수(Coefficient of variation, CV)가 3.48%인 것을 확인할 수 있으며, 73 내지  $75 \mu\text{m}$ 의 매우 좁은 범위의 입경을 가지는 미세입자가 42% 이상 분포하는 것을 확인할 수 있다. 상기 미세입자의 CV는 3.48%로, 미국 국립표준기술원(US National Institute of Standards and Technology, NIST)에서 정의한 단분산성 기준(CV<5%)과 비교해 볼 때, 본 발명의 제조 방법으로 제조된 하이드로젤 미세입자는 단분산성이 매우 우수한 것임을 재확인할 수 있다.

[0087]

본 발명의 사상은 설명된 실시예에 국한되어 정해져서는 안 되며, 후술하는 특허청구범위뿐 아니라 이 특허청구범위와 균등하거나 등가적 변형이 있는 모든 것들은 본 발명 사상의 범주에 속한다고 할 것이다.

## 부호의 설명

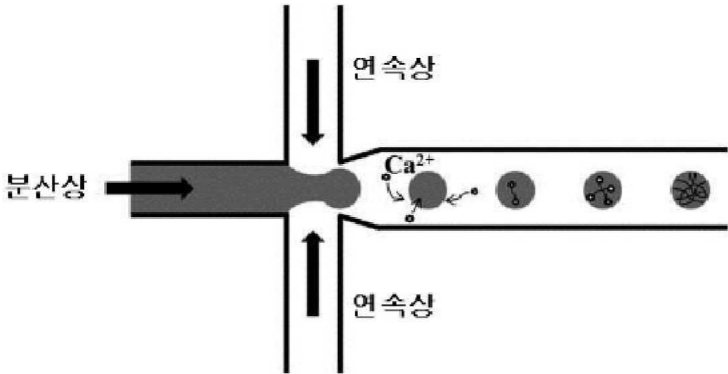
[0088]

- 101 : 분산상 채널
- 102 : 분산상 주입구
- 201 : 연속상 채널
- 202 : 연속상 주입구
- 203 : 제1유도관

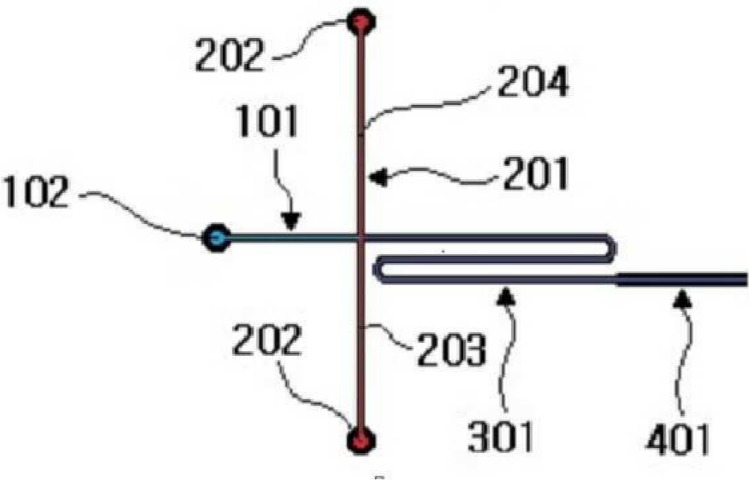
- 204 : 제2유도관
- 301 : 반응 채널
- 401 : 배출구

도면

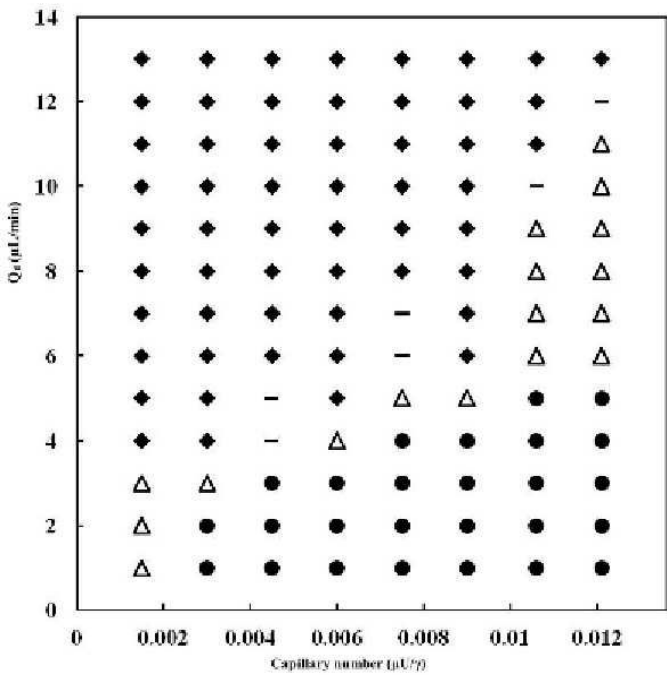
도면1



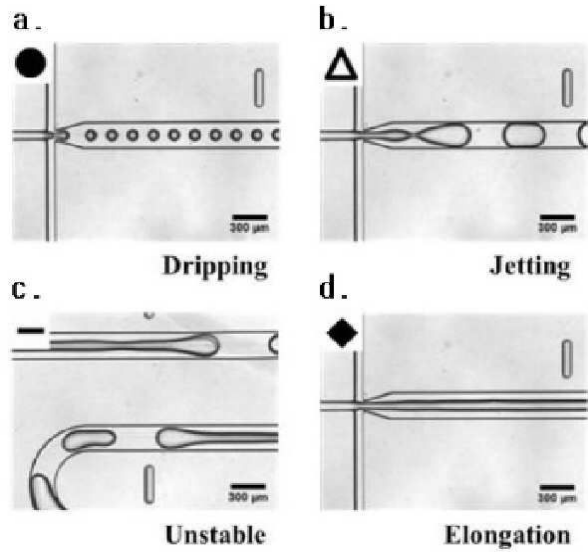
도면2



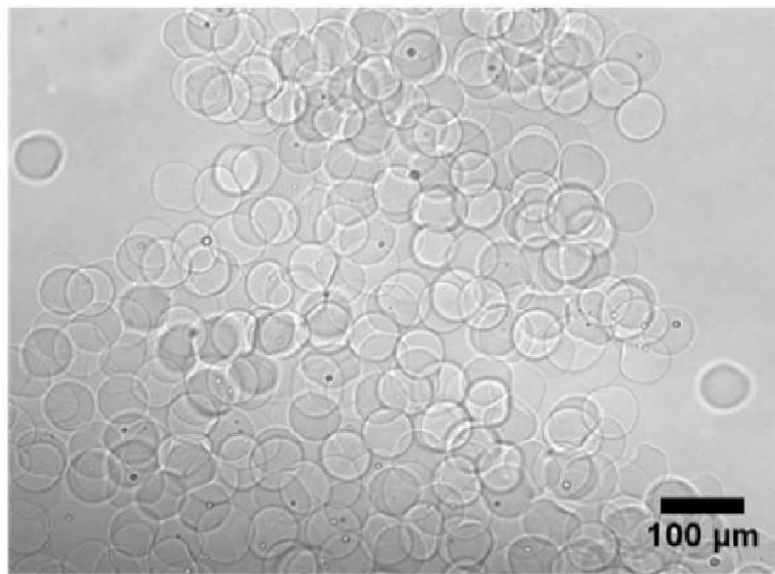
도면3



도면4



도면5



도면6

