

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국

(43) 국제공개일
2022년 7월 7일 (07.07.2022)



(10) 국제공개번호
WO 2022/145962 A1

- (51) 국제특허분류:
B01J 13/02 (2006.01) *B01J 13/20* (2006.01)
- (21) 국제출원번호: PCT/KR2021/020035
- (22) 국제출원일: 2021년 12월 28일 (28.12.2021)
- (25) 출원언어: 한국어
- (26) 공개언어: 한국어
- (30) 우선권정보:
10-2020-0187666 2020년 12월 30일 (30.12.2020) KR
- (71) 출원인: 고려대학교 산학협력단 (KOREA UNIVERSITY RESEARCH AND BUSINESS FOUNDATION) [KR/KR]; 02841 서울특별시 성북구 안암로 145, Seoul (KR).
- (72) 발명자: 봉기완 (BONG, Ki Wan); 02841 서울특별시 성북구 안암로 145, Seoul (KR). 김현웅 (KIM, Hyeon Ung); 02857 서울특별시 성북구 안암로9가길 55, 501호, Seoul (KR).
- (74) 대리인: 정은열 등 (JUNG, Eun Youl et al.); 06149 서울특별시 강남구 테헤란로55길 21, 402호 (정앤김 특허법률사무소), Seoul (KR).

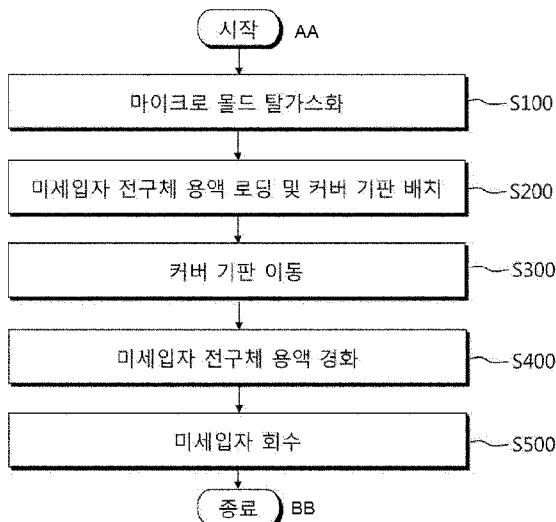
- (81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, IT, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.
- (84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 유럽 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

규칙 4.17에 의한 선언서:

- 신규성을 해치지 아니하는 개시 또는 신규성 상실의 예외에 관한 선언 (규칙 4.17(v))

(54) Title: METHOD FOR FABRICATING MICROPARTICLE BY USING DEGASSED GAS-PERMEABLE MICRO-MOLD AND DISCONTINUOUS DEWETTING

(54) 발명의 명칭: 탈가스화된 기체투과성 마이크로 몰드와 불연속적 비젯음을 이용한 미세입자 제조방법



S100 ... Micro-mold degassing
S200 ... Microparticle precursor solution loading and cover substrate placement
S300 ... Cover substrate moving
S400 ... Microparticle precursor solution curing
S500 ... Microparticle recovering
AA ... Start
BB ... End

(57) Abstract: The present invention relates to a method for fabricating microparticles by using a degassed gas-permeable micro-mold and discontinuous dewetting. The method for fabricating microparticles according to the present invention comprises the steps of: depressurizing and degassing a porous micro-mold including a plurality of micro-wells concavely recessed in a predetermined shape and size from one surface thereof (S100); loading a microparticle precursor solution on which the micro-wells are formed, and covering the microparticle precursor solution with a cover substrate (S200); moving the cover substrate to the side (S300); and curing the microparticle precursor solution filled in the micro-wells, thereby synthesizing microparticles (S400).

(57) 요약서: 본 발명은 탈가스화된 기체투과성 마이크로 몰드와 불연속적 비젯음을 이용한 미세입자 제조방법에 관한 것으로, 본 발명에 따른 미세입자 제조방법은 일면에 소정의 형상 및 크기로 오목하게 함몰된 다수의 마이크로 웰(micro well)을 구비하는 다공성 마이크로 몰드를 감압하여 탈가스화하는 단계(S100), 마이크로 웰이 형성된 마이크로 몰드의 일면 상(on)에 미세입자 전구체 용액을 로딩(loading) 하고, 미세입자 전구체 용액 위에 커버 기판을 덮는 단계(S200), 커버 기판을 측방으로 이동시키는 단계(S300), 및 마이크로 웰의 내부에 충전된 미세입자 전구체 용액을 경화시켜, 미세입자를 합성하는 단계(S400)를 포함한다.

공개:

- 국제조사보고서와 함께 (조약 제21조(3))
- 청구범위 보정 기한 만료 전의 공개이며, 보정서를 접수하는 경우 그에 관하여 별도 공개함 (규칙 48.2(h))

명세서

발명의 명칭: 탈가스화된 기체투과성 마이크로 몰드와 불연속적 비젯음을 이용한 미세입자 제조방법

기술분야

- [1] 본 발명은 미세입자 제조방법에 관한 것으로, 보다 상세하게는 탈가스화된 마이크로 다공성 몰드의 흡입력 및 불연속적 비젯음을 이용해 미세입자 합성 기술에 관한 것이다.

[2]

배경기술

- [3] 미세입자는 조직공학, 약물전달, 다중 액체생검, 자가조립 등에 활발하게 사용되고 있다. 특히, 구형입자와는 다르게 비등방성 미세입자는 기하학적 특성(크기, 형태)에 따라 주변과 상호작용을 할 수 있다. 이러한 특이적인 상호작용을 활용한 응용 연구를 범용적으로 수행하기 위해서는 기능성 미세입자를 간단한 방법으로 대량 생산할 수 있는 공정의 개발이 필요하다.
- [4] 최근 미세입자를 제조하는 방법으로, 복제 몰딩이 제안되었다. 복제몰딩은 비등방성 미세입자를 합성할 수 있는 간편하고 경제적인 기술이다. 이에 의하면, 몰드에 새겨진 음각의 패턴인 마이크로 웰에 채워진 전구체가 경화되면서 마이크로 웰과 동일한 형상의 미세 입자를 제작할 수 있다. PDMS (polydimethylsiloxane), PFPE (perfluoropolyether), polyurethane 등과 같은 탄성중합체를 이용하여 단일 마스터 몰드를 여러 번 복제하여 제작된 다수의 몰드를 통해 평행공정을 설계하여 미세입자를 대량 생산할 수 있다. 그러나 전구체를 마이크로 웰에 적재하고, 각 마이크로 웰에 채워진 전구체가 연결되지 않도록 분리하는 기술의 어려움으로 미세입자의 생산성이 제한된다.
- [5] 마이크로 웰에 채워진 전구체를 독립시키는 방법으로는 PRINT (particle replication in the non-wetting template)가 있다. 몰드와 커버를 표면에너지가 낮은 불소 계열의 고분자로 제작하면, 몰드와 커버 사이의 잔여 전구체가 압착에 의해 제거된다. 따라서 마이크로 웰 내부에만 전구체가 존재하므로 독립적인 입자의 합성이 가능하다. 그러나 몰드와 커버를 제작할 수 있는 불소 계열의 고분자는 고비용이므로 활발하게 사용하기 적합하지 않다. 또한, 몰드에 전구체가 젖지 않기 위해서는, 몰드의 표면에너지보다 전구체의 표면에너지가 높아야 하는 제한이 있으므로, 사용될 수 있는 전구체 조성에 한계가 있다. 또한, 자유-라디칼 중합을 통해 입자를 합성하는 경우에만, 산소미중합에 의해 얇은 전구체층 영역이 중합되지 않고 마이크로 웰 내부의 전구체만 중합되어 미세입자가 제작되기 때문에, 중합 메커니즘이 자유-라디칼 중합에만 한정되므로, 합성고분자로 구성된 미세입자만 생산할 수 있는 문제가 있다.
- [6] 이에 종래 미세입자 제조 기술의 문제점을 해결하기 위한 방안이 절실히

요구되고 있는 실정이다.

[7]

발명의 상세한 설명

기술적 과제

[8] 본 발명은 상술한 종래기술의 문제점을 해결하기 위한 것으로, 본 발명의 일 측면은 탈가스화된 다공성 마이크로 몰드의 흡입력을 통해 결점 없이 전구체를 적재하고, 불연속 비젯음 공정을 통해 마이크로 웰에 전구체를 고립시켜 미세입자를 제조하는 방법을 제공하는 데 있다.

[9] 본 발명의 다른 측면은 마이크로 몰드를 기름에 침지시킨 상태에서 전구체 적재 공정을 수행하는 미세입자 제조방법을 제공하고자 한다.

[10]

과제 해결 수단

[11] 본 발명의 실시예에 따른 미세입자 제조방법은 (a) 일면에 소정의 형상 및 크기로 오목하게 함몰된 다수의 마이크로 웰(micro well)을 구비하는 다공성 마이크로 몰드를 감압하여 탈가스화하는 단계; (b) 상기 마이크로 웰이 형성된 상기 마이크로 몰드의 일면 상(on)에 미세입자 전구체 용액을 로딩(loading)하고, 상기 미세입자 전구체 용액 위에 커버 기판을 덮는 단계; (c) 상기 커버 기판을 측방으로 이동시키는 단계; 및 (d) 상기 마이크로 웰의 내부에 충전된 상기 미세입자 전구체 용액을 경화시켜, 미세입자를 합성하는 단계;를 포함한다.

[12] 또한, 본 발명의 실시예에 따른 미세입자 제조방법에 있어서, 상기 마이크로 몰드, 및 상기 커버 기판 중 적어도 어느 하나는, 폴리디메틸실록산(polydimethylsiloxane, PDMS), PDMS 변성 우레탄 아크릴레이트(PDMS modified Urethane Acrylate, PUA), 퍼플루오로폴리에테르(Perfluoropolyether, PFPE), 및 폴리에틸렌(Polyethylene, PE)으로 구성된 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상으로 이루어질 수 있다.

[13] 또한, 본 발명의 실시예에 따른 미세입자 제조방법에 있어서, 상기 커버 기판은, 유리, 실리콘, 금속, 및 기체 비 투과성 고분자로 구성된 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상으로 이루어질 수 있다.

[14] 또한, 본 발명의 실시예에 따른 미세입자 제조방법에 있어서, 상기 마이크로 몰드는, 플라즈마 처리를 통해 친수성으로 표면 개질된 것일 수 있다.

[15] 또한, 본 발명의 실시예에 따른 미세입자 제조방법에 있어서, 상기 (a) 단계에서, 상기 마이크로 몰드의 내부 압력이 0.1 ~ 0.5 bar로 감압될 수 있다.

[16] 또한, 본 발명의 실시예에 따른 미세입자 제조방법에 있어서, 상기 미세입자 전구체 용액은, 고분자(polymer), 및 단량체(monomer) 중 적어도 어느 하나 이상을 포함할 수 있다.

[17] 또한, 본 발명의 실시예에 따른 미세입자 제조방법에 있어서, 상기 미세입자 전구체 용액은, 나노입자를 더 포함할 수 있다.

- [18] 또한, 본 발명의 실시예에 따른 미세입자 제조방법에 있어서, 상기 (c) 단계, 및 상기 (d) 단계는, 상기 마이크로 몰드, 및 상기 커버 기판이, 오일(oil)에 침지된 상태에서 수행될 수 있다.
- [19] 또한, 본 발명의 실시예에 따른 미세입자 제조방법에 있어서, 상기 오일은, 불소 계열일 수 있다.
- [20] 또한, 본 발명의 실시예에 따른 미세입자 제조방법에 있어서, (e) 합성된 상기 미세입자를 회수하는 단계;를 더 포함할 수 있다.
- [21]
- [22] 본 발명의 특징 및 이점들은 첨부도면에 의거한 다음의 상세한 설명으로 더욱 명백해질 것이다.
- [23] 이에 앞서 본 명세서 및 청구범위에 사용된 용어나 단어는 통상적이고 사전적인 의미로 해석되어서는 아니되며, 발명자가 그 자신의 발명을 가장 최선의 방법으로 설명하기 위해 용어의 개념을 적절하게 정의할 수 있다는 원칙에 입각하여 본 발명의 기술적 사상에 부합하는 의미와 개념으로 해석되어야만 한다.
- [24]
- 발명의 효과**
- [25] 본 발명에 따르면, 기체 투과성 마이크로 몰드의 흡입력을 통해 전구체가 단한 계에서 단 시간에 (수 십 초내) 마이크로 몰드에 균일하게 적재되므로, 모양과 크기가 균일한 미세입자를 합성할 수 있고, 마이크로 몰드의 면적에 상관없이 전구체가 적재되므로, 대면적의 마이크로 몰드를 사용하여 대량 생산 체제를 구축할 수 있다.
- [26] 또한, 모세관 현상을 사용하여 전구체를 적재하는 종래 복제 몰딩은 전구체의 표면장력에 대한 고려가 매우 중요하지만, 본 발명은 탈가스화된 마이크로 몰드의 흡입력에 의해 전구체가 채워지므로, 어떠한 표면장력을 갖는 전구체도 사용이 가능하여 다양한 종류의 미세입자를 생산할 수 있다.
- [27] 나아가, 불연속 비젯을 공정들 통해 전구체가 적재된 각 마이크로 웰에 고립되므로, 자유-라디칼 중합, 첨가반응과 열가소성, 열경화성, 결정 경화를 통해 입자를 제작함으로써, 화학적으로 다양한 종류의 미세 입자를 생산할 수 있고, 마이크로 몰드의 탈가스화에 의하여 고농도의 자성나노입자를 함유한 전구체를 균일하게 적재할 수 있으며, 불연속적 비젯을 공정들 통해 배열된 전구체를 경화시켜 자성 민감성 미세입자를 합성할 수 있다.
- [28] 한편, 탈가스화된 몰드에 의해 별도의 물리적인 조작 없이 전구체가 적재되므로, 전구체 적재 및 불연속적 비젯을 공정이 오일에 잠긴 채 수행함으로써, 전구체가 공기 중에 노출되는 것을 방지하여 전구체의 증발 없이 균질한 입자를 제작할 수 있다.
- [29]

도면의 간단한 설명

- [30] 도 1 내지 도 2는 본 발명에 따른 미세입자 제조방법의 순서도이다.
- [31] 도 3은 실시예 1-3에 따른 미세입자 제조방법에서의 불연속적 비젯음을 나타내는 형광현미경(fluorescence microscope) 이미지이다.
- [32] 도 4는 실시예 1-4에 따른 라디칼 중합을 통한 미세입자 합성 및 회수 과정을 나타내는 순서도(A), 및 회수된 미세입자의 현미경 이미지(B, C)이다.
- [33] 도 5는 실시예 1-5에 따른 싸이올 엔 미카엘 첨가 중합을 통한 미세입자 합성을 나타내는 도면이다.
- [34] 도 6은 실시예 1-6에 따른 결정화를 통한 미세입자 합성을 나타내는 도면이다.
- [35] 도 7는 실시예 1-6의 플라즈마 처리된 PDMS 몰드를 통한 미세입자 합성을 나타내는 도면이다.
- [36] 도 8은 실시예 2에 따른 기름층 도입을 통한 미세입자 합성을 나타내는 도면이다.
- [37] 도 9는 비교예 2에 따른 자성 나노입자 탑재 미세입자의 현미경 이미지이다.
- [38] 도 10은 실시예 3-1에 따른 자성 나노입자 탑재 미세입자의 현미경 이미지(A 및 B), 및 자화 프로파일(magnetization profile, C)이다.
- [39] 도 11은 실시예 3-2에 따른 자성 나노입자 탑재 미세입자를 통한 단백질 검출 프로토콜을 나타내는 도면이다.
- [40] 도 12는 실시예 3-2에 따른 자성 나노입자 탑재 미세입자를 통한 단백질 검출을 나타내는 도면이다.
- [41]

발명의 실시를 위한 최선의 형태

- [42] 본 발명의 목적, 특정한 장점들 및 신규한 특징들은 첨부된 도면들과 연관되어지는 이하의 상세한 설명과 바람직한 실시예들로부터 더욱 명백해질 것이다. 이하, 본 발명을 설명함에 있어서, 본 발명의 요지를 불필요하게 흐릴 수 있는 관련된 공지 기술에 대한 상세한 설명은 생략한다.
- [43] 이하, 첨부된 도면을 참조하여 본 발명의 바람직한 실시형태를 상세히 설명하기로 한다.
- [44]

- [45] 도 1 내지 도 2는 본 발명에 따른 미세입자 제조방법의 순서도이다.
- [46] 도 1 내지 도 2에 도시된 바와 같이, 본 발명에 따른 미세입자 제조방법은 일면에 소정의 형상 및 크기로 오목하게 함몰된 다수의 마이크로 웰(micro well)을 구비하는 다공성 마이크로 몰드를 감압하여 탈가스화하는 단계(S100), 마이크로 웰이 형성된 마이크로 몰드의 일면 상(on)에 미세입자 전구체 용액을 로딩(loading)하고, 미세입자 전구체 용액 위에 커버 기판을 덮는 단계(S200), 커버 기판을 측방으로 이동시키는 단계(S300), 및 마이크로 웰의 내부에 충전된 미세입자 전구체 용액을 경화시켜, 미세입자를 합성하는 단계(S400)를

포함한다.

[47]

[48] 본 발명은 미세입자를 제조하는 방법에 관한 것이다. 종래 미세입자 제조 기술인 복제 몰딩의 경우에는 전구체를 마이크로 웰에 적재하고 각 마이크로 웰에 채워진 전구체가 연결되지 않도록 분리하는 데 어려움이 있어 미세입자의 생산성이 제한되고, 몰드와 커버를 표면에너지가 낮은 불소 계열의 고분자로 제작하여 몰드와 커버 사이의 전구체를 압착하여, 전구체를 독립시키는 PRINT (particle replication in the non-wetting template) 기술이 제안되었지만, 이에 의하면 고가의 불소 계열의 고분자를 사용해야 하고, 몰드의 표면에너지보다 전구체의 표면에너지가 높아야 하는 제한이 있으며, 중합 메커니즘이 자유-라디칼 중합에만 한정되므로, 합성고분자로 구성된 미세입자만 생산할 수 있는 문제가 있는바, 이에 대한 해결방안으로서 본 발명이 안출되었다.

[49] 구체적으로, 본 발명에 따른 미세입자 제조방법은, 마이크로 몰드 탈가스화 단계(S100), 미세입자 전구체 용액 충전 단계(S200), 커버 기판 이동 단계(S300), 및 경화 단계(S400)를 포함한다.

[50]

[51] 마이크로 몰드 탈가스화 단계(S100)는 마이크로 몰드를 감압하여, 마이크로 몰드의 기공에 존재하는 가스를 제거하는 공정이다. 여기서, 마이크로 몰드는 다공성 재료로 이루어진다. 다공성 재료는 고분자, 일례로 폴리디메틸실록산(polydimethylsiloxane, PDMS), PDMS 변성 우레탄 아크릴레이트(PDMS modified Urethane Acrylate, PUA), 퍼플루오로폴리에테르(Perfluoropolyether, PFPE), 또는 폴리에틸렌(Polyethylene, PE)이거나, 이들의 혼합물일 수 있다. 다만, 그 재료가 반드시 이에 한정되는 것은 아니고, 기체 투과가 가능한 다공성 탄성중합체이기만 하면 제한 없이 사용할 수 있다.

[52] 마이크로 몰드는 일면에 다수의 마이크로 웰(microwells)을 구비한다. 마이크로 웰은 소정의 형상 및 크기로 오목하게 함몰된 내부 공간으로서, 여기에 후술할 미세입자 전구체 용액이 충전 및 경화되어 소정의 형태를 갖는 미세입자가 제조된다. 따라서, 마이크로 웰의 형태는 최종적인 미세입자의 형태를 결정하는바, 원하는 2차원 또는 3차원 미세입자의 형태에 따라 다양한 형상으로 형성될 수 있다. 그 일례로, 깊이방향에 대한 수직단면이 원형, 다각형, 별(star)형 등과 같은 형상의 홀(hole)로 형성될 수 있다. 또한, 이러한 홀의 바닥면에 볼록한 돌기가 형성됨으로써, 내부에 중공이 있는 내부 구조체를 합성할 수 있다. 이러한 마이크로 웰은 다수 개가 정렬된 어레이를 구성하는데, 각각의 형상 및 크기는 동일할 수도, 또는 상이할 수도 있다.

[53] 마이크로 몰드는 다양한 방식에 따라 제작이 가능한데, 그 일실시예로서, 포토리소그래피(photolithography) 공정으로 기판 상에 감광제(photoresist)를 코팅하여 감광막을 형성하고, 마스크를 감광막 위에 배치한 후에 자외선(UV)을

조사하여, 마이크로 웰에 대응되는 양각 패턴이 형성된 마스터 몰드를 제조한다. 다음, 마스크 몰드 상에 다공성 재료인 고분자 용액을 붓고 이를 경화시켜 마이크로 몰드를 제조할 수 있다. 다른 실시예로서는 포토리소그래피가 아닌 3D 프린팅을 이용하거나, E-beam 리소그래피, 레프리카 몰딩 등과 같은 방식 등을 이용해 마스터 몰드를 제조할 수 있다. 즉, 마이크로 몰드는 다양한 방법으로 마스터 몰드를 제조한 후, 그 위에 마이크로 몰드의 재료인 고분자 용액을 붓고 경화시켜 제조할 수 있다.

[54] 또한, 젖음성이 높은 미세입자 전구체와 마이크로 몰드의 일면 사이의 젖음성을 낮추기 위해서, 플라즈마 처리를 통해 마이크로 몰드의 표면을 개질할 수 있다. 이에 의해, 마이크로 몰드의 표면이 친수성으로 개질될 수 있다.

[55] 한편, 마이크로 몰드를 덮는 부재로서, 커버 기판이 사용된다. 커버 기판은 상술한 다공성 재료로서, 마이크로 몰드와 동일 재료, 또는 다른 재료로 이루어질 수 있다. 커버 기판은 반드시 다공성 재료로 이루어져야 하는 것은 아니고, 기체 비 투과성 재료를 사용해도 무방하다. 그 예로, 유리, 실리콘, 금속, 및 기체 비 투과성 고분자(예를 들면, PE, PMMA, PVC, NOA81 등)로 구성된 군으로부터 선택되는 적어도 어느 하나 이상으로 이루어질 수 있다.

[56] 한편, 미세입자 전구체 용액을 로딩할 때에 마이크로 몰드의 일면과 커버 기판의 일면이 서로 대향하는데, 그 반대쪽 면인 마이크로 몰드의 타면 및 커버 기판의 타면 상에 지지판을 부착할 수 있다. 지지판은 마이크로 몰드 및 커버 기판이 외압에 의해 휘어지는 것을 방지하고, 산소 투과 방향을 조절하기 위한 부재이다.

[57] 탈가스화는 마이크로 몰드를 감압 챔버 내에 배치하여, 감압하는 방식으로 수행된다. 여기서, 마이크로 몰드의 내부 압력과 감압 챔버의 압력 간 차이에 의해서 마이크로 몰드 내부의 공기가 평형을 이룰 때까지 확산된다. 이러한 탈가스화에 의해 마이크로 몰드의 내부 압력이 낮아지는데, 여기서 0.1 ~ 0.5 bar의 내부 압력을 가지도록 탈가스화가 진행될 수 있다. 있다. 이렇게 탈가스화가 완료되면, 다공성 마이크로 몰드의 기공 내 압력이 낮아지게 되어, 상압 환경에서 유체를 빨아들이는 흡입력을 가지게 된다. 여기서, 감압 챔버가 진공인 상태에서 가장 빠르게 평형에 도달하며, 진공도에 따라서 평형에 도달하는 시간이 결정된다. PDMS와 같은 다공성 고분자는 높이에 따라서 평형에 도달하는데 수 분에서 수십 분이 소모되며, 반대로 탈가스화된 마이크로 몰드도 동일한 시간 동안 흡입력을 가질 수 있다.

[58] 커버 기판이 다공성 재료로 이루어진 경우, 커버 기판도 마이크로 몰드와 동일한 조건으로 감압 챔버에 배치되어 탈가스화될 수 있다. 다만, 커버 기판이 반드시 탈가스화되어야 하는 것은 아니고, 탈가스화되더라도 마이크로 몰드와 동일한 조건에서 탈가스화되어야 하는 것도 아니다.

[59]

[60] 미세입자 전구체 용액 충전 단계(S200)에서는 탈가스화된 마이크로 몰드의

일면 상에 미세입자 전구체 용액을 로딩(loading)하고, 그 위에 커버 기판을 덮는다. 여기서, 커버 기판의 일면에 미세입자 전구체 용액을 올리고, 그 위에 마이크로 몰드를 덮어도 무방하다. 이때, 미세입자 전구체 용액을 덮고 있는 커버 기판, 또는 마이크로 몰드의 무게에 의해서, 미세입자 전구체 용액이 눌리면서 방사상으로 퍼지게 되고, 마이크로 몰드와 미세입자 전구체 용액 사이에 존재하는 공기가 탈가스화된 마이크로 몰드의 흡입력에 의해 내부로 흡입되면서, 미세입자 전구체 용액이 마이크로 웰 내로 충전된다.

- [61] 즉, 본 발명에 따른 미세입자 전구체 용액의 적재는, 탈가스화된 마이크로 몰드의 흡입력을 이용한다. 따라서, 닫힌 계에서 수십 초 내에 미세입자 전구체 용액이 마이크로 웰 내로 적재되고, 이로 인해 증발을 최소화하여 화학적으로 균일한 입자를 합성할 수 있다. 또한, 마이크로 몰드에 젖음성이 낮은 액체의 적재가 가능하며, 적재시간은 미세입자 전구체 용액의 점도에 영향을 거의 받지 않으므로 다양한 종류의 미세입자 합성이 가능하다. 나아가 마이크로 몰드의 면적과 무관하게 미세입자 전구체 용액이 적재되는 시간이 동일하므로, 대면적의 마이크로 몰드에 적재하여 미세입자를 대량생산할 수 있다.

[62]

- [63] 커버 기판 이동 단계(S300)는 미세입자 전구체 용액을 커버하고 있는 커버 기판을 측방으로 이동시키는 공정이다. 여기서, 측방은, 마이크로 몰드와 커버 기판의 상하배열에 대해 수직이거나 비스듬한 방향을 모두 포함한다. 커버 기판을 측방으로 이동시키면, 마이크로 웰에 충전되지 않은 과량의 미세입자 전구체 용액이 이동하는 커버 기판에 끌리면서 마이크로 몰드에서 제거된다. 이로 인해, 마이크로 몰드의 일면 영역 중, 인접하는 마이크로 웰 사이의 영역에 미세입자 전구체 용액이 제거된 비젖음(dewetting) 영역이 생기고, 마이크로 웰에서의 젖음(wetting) 영역을 사이에 두고 비젖음 영역이 불연속적으로 배열된다. 이러한 커버 기판의 이동에 따른 불연속 비젖음으로 인해, 마이크로 웰 내에 채워진 미세입자 전구체 용액은 서로 연결되지 않고 독립적으로 배열된다. 이렇게 마이크로 웰 내부에 적재된 미세입자 전구체 용액이 고립되므로, 자유 라디칼 중합, 첨가반응과 열가소성, 열경화성, 결정 경화 등 다양한 물리적, 화학적 반응으로 미세입자를 제조할 수 있다.

- [64] 한편, 커버 기판은 0.5 ~ 3.0 mm/s의 속도로 이동될 수 있는데, 반드시 이동 속도가 이에 한정되어야 하는 것은 아니다.

[65]

- [66] 경화 단계(S400)에서는 마이크로 웰의 내부에 충전된 미세입자 전구체 용액을 경화시켜 미세입자를 합성한다. 미세입자 전구체 용액은 용매에 분산된 미세입자 전구체로서 고분자(polymer) 및 단량체(monomer) 중 적어도 어느 하나 이상을 포함할 수 있다. 일례로, 미세입자 전구체는 열 경화 또는 광 경화성, 열가소성 고분자 또는 단량체가 사용될 수 있다. 또한, 이러한 미세입자 전구체는 자유 라디칼 중합, 첨가중합에 의해 가교될 수 있는 가교 관능기를 가질 수 있다.

열경화 또는 광경화가 가능한 관능기로는, 아크릴기, 에폭시기, 메타크릴기, 비닐기, 아미노기, 하이드록시기 등을 예로 들 수 있다. 이러한 가교성 관능기를 갖는 미세입자 전구체로서, 폴리에틸렌글리콜디아크릴레이트(PEGDA), 폴리에틸렌글리콜디메타크릴레이트(PEGDM), 및 폴리프로필렌글리콜디아크릴레이트(PPGDA) 등에서 선택되는 어느 하나 또는 둘 이상을 사용할 수 있으나, 반드시 이에 한정되는 것은 아니다. 또한, 비 가교성 고분자 단량체를 사용할 수도 있고, 이 경우에, 미세입자 전구체 용액에 가교 관능기를 함유하는 가교성 고분자 단량체, 및/또는 가교제 등을 추가적으로 포함하여 경화시킬 수 있다. 한편, 미세입자 전구체 용액에는 열 개시제, 광 개시제 등을 더 포함할 수 있다. 열 개시제로는 퍼옥사이드계 화합물 또는 아조계 화합물 등을, 광 개시제로는 벤조인계 화합물, 히드록시 케톤계 화합물 또는 아미노 케톤계 화합물 등을 들 수 있는데, 이에 한정되지는 않는다. 또한, 미세입자 전구체는 아가로스, 콜라겐, 젤라틴 등과 같은 천연고분자를 포함할 수도 있다. 또한, 미세입자 전구체 용액은 나노입자를 더 포함할 수 있다. 여기서, 나노입자는 5 nm ~ 1 μ m의 크기를 가질 수 있지만, 그 크기에 의해 나노입자가 한정되는 것은 아니다. 마이크로 몰드의 탈가스와 및 불연속적 비젯음 공정을 통해, 나노입자는 미세입자 내에 균일하게 분포될 수 있다. 이렇게 자성 나노입자가 탑재된 미세입자의 경우에는, 단백질, DNA, miRNA 등과 같은 생체 분자를 검출하는데 활용될 수 있다.

[67]

[68] 경화 단계를 거쳐 미세입자가 합성되면, 미세입자 회수 단계(S500)를 수행할 수 있다. 여기서, 합성된 미세입자는 외면의 미중합층에 의해 마이크로 웰에 단단히 결합되지 않으므로, 용매를 붓거나 마이크로 몰드를 용매에 담지하여 회수할 수 있다. 또한, 상온에서 액상인 물질을 마이크로 몰드의 일면에 적재하고, 이를 냉각시켜 미세입자와 함께 경화된 그 물질을 떼어내는 방식으로 회수할 수 있다. 이때, 사용되는 물질의 일례로 -20 ~ 20°C에서 냉각되는 PEG600 등을 들 수 있다. 또한, 마이크로 몰드의 일면에 폴리비닐피롤리돈(Polyvinylpyrrolidone) 등과 같은 고분자 용액을 도포한 후에 건조하여 필름을 형성하고, 그 필름을 뜯어내어, 필름에 붙은 상태로 미세입자를 회수할 수도 있다.

[69]

[70] 종합적으로, 본 발명에 따르면, 기체 투과성 마이크로 몰드의 흡입력을 통해 전구체가 닫힌 계에서 단 시간에 (수 십 초내) 마이크로 몰드에 균일하게 적재되므로, 모양과 크기가 균일한 미세입자를 합성할 수 있고, 마이크로 몰드의 면적에 상관없이 전구체가 적재되므로, 대면적의 마이크로 몰드를 사용하여 대량 생산 체제를 구축할 수 있다. 또한, 모세관 현상을 사용하여 전구체를 적재하는 종래 복제 몰딩은 전구체의 표면장력에 대한 고려가 매우 중요하지만, 본 발명은 탈가스화된 마이크로 몰드의 흡입력에 의해 전구체가 채워지므로, 어떠한 표면장력을 갖는 전구체도 사용이 가능하여 다양한 종류의 미세입자를

생산할 수 있다. 나아가, 불연속 비젯음 공정을 통해 전구체가 적재된 각 마이크로 웰에 고립되므로, 자유-라디칼 중합, 첨가반응과 열가소성, 열경화성, 결정 경화를 통해 입자를 제작함으로써, 화학적으로 다양한 종류의 미세입자를 생산할 수 있고, 마이크로 몰드의 탈가스화에 의하여 고농도의 자성나노입자를 함유한 전구체를 균일하게 적재할 수 있으며, 불연속적 비젯음 공정을 통해 배열된 전구체를 경화시켜 자성 민감성 미세입자를 합성할 수 있다.

[71]

[72] 한편, 전술한 커버 이동 단계(S300), 및 경화 단계(S400)를 오일(oil) 속에서 수행할 수 있다. 오일 속에서도 미세입자 전구체 용액의 적재가 가능하므로, 마이크로 몰드 및 커버 기판을 오일조 내의 오일에 침지시켜, 커버 이동 단계(S300), 및 경화 단계(S400)를 진행할 수 있다. 이때, 오일은 불소 계열의 오일을 사용할 수 있다.

[73] 여기서, 미세입자 전구체 용액이 공기 중에 노출되지 않으므로, 미세입자 전구체 용액의 증발 없이 균일한 조성의 미세입자를 합성할 수 있다. 결국, 탈가스화된 몰드에 의해 별도의 물리적인 조작 없이 미세입자 전구체가 적재되므로, 전구체 적재 및 불연속적 비젯음 공정이 오일에 잠긴 채 수행함으로써, 전구체가 공기 중에 노출되는 것을 방지하여 전구체의 증발 없이 균질한 입자를 제작할 수 있다.

[74]

발명의 실시를 위한 형태

[75] 이하에서는 구체적인 실시예를 들어 본 발명을 보다 상세하게 설명한다.

[76]

[77] 실시예 1: 마이크로 몰드의 탈가스화 공정을 통한 미세입자 합성

[78] 1-1. 마이크로 몰드 제작

[79] 미세입자를 합성하기 위한 마이크로 패턴은 오토캐드를 이용하여 설계하고, 포토마스크 필름에 프린트하였다. 일반적인 포토리소그래피 공정으로 음각 포토레지스트인 SU-8을 경화시켜 마스터 몰드를 제작하였다. PDMS와 경화제를 10:1 비율로 섞은 용액을 마스터 몰드에 부은 후, 진공 챔버에서 30분동안 감압하여 기포를 제거한 후 70도에서 4시간동안 경화시켰다. 경화된 PDMS를 마스터 몰드에서 떼어내고 특정 크기로 조각 내어 마이크로 몰드를 제작하였다.

[80]

[81] 1-2. 미세입자 전구체 용액 준비

[82] Poly ethylene glycol diacrylate (PEG-DA, MW:700) 94%, Darocur1173 5%, Rhodamine-B-acrylate (in PEG200 with 1%) 1%가 혼합된 로다민 결합 미세입자 전구체를 준비하였다. PEGDA 45%, DTT 45%, pH8 버퍼 10%인 싸이올 엔 미카엘 첨가 중합 미세입자 전구체를 준비하였다. 결정화 미세입자의 전구체로서, 1-tetradecanol 100%를 준비하였다. 또한, agarose 2%, 형광단백질

(FITC-BSA) 1%를 PBS에 녹여서 아가로스 미세입자 전구체를 준비하였다.
PEGDA 20%, Darocur 1173 5%, 자성나노입자 75%(150mg/mL, PEG600) 조성의
자성 나노입자 함유 미세입자의 전구체를 준비하였다.

[83]

[84] 1-3. 마이크로 몰드의 탈가스화를 통한 전구체 적재 및 전구체 배열 제작

[85] PDMS 마이크로 몰드를 커버 글라스 위에 올리고, 진공 챔버에 넣은 후 0.1 bar에서 20분 동안 탈가스화하였다. 진공 챔버에서 꺼낸 직후 마이크로 몰드에 10 μ l의 전구체를 올린 후 커버 글라스를 마이크로 몰드 위에 덮었다. 이때, 커버 글라스의 무게에 의해 전구체가 마이크로 몰드 표면 위에 퍼졌고, 전구체 용액의 두께는 약 50 μ m이었다. 마이크로 몰드가 주변 공기를 흡입하는 과정을 통해 전구체가 마이크로 웰 내부에 채워지기 시작해서 약 60초 후에 완전히 채워졌다. 그 후 커버 글라스를 2mm/s의 속도로 움직여서 잔여 전구체를 몰드의 표면에서 제거하였다. 도 3은 실시예 1-3에 따른 미세입자 제조방법에서의 불연속적 비젯음을 나타내는 형광현미경(fluorescence microscope) 이미지이다. 도 3과 같이, 탈가스화된 마이크로 몰드에 전구체를 로딩하고, 커버 글라스를 움직임에 따라, 마이크로 웰 내에 전구체가 고립되면서, 몰드의 표면에 불연속적 비젯음 영역(Discontinuous dewetting region)이 생성되었다.

[86]

[87] 1-4. 라디칼 중합(UV lithography)을 통한 입자 합성 및 회수

[88] 도 4는 실시예 1-4에 따른 라디칼 중합을 통한 미세입자 합성 및 회수 과정을 나타내는 순서도(A), 및 회수된 미세입자의 현미경 이미지(B, C)이다.

[89] 도 4의 (A)와 같이, 불연속적 비젯음 공정을 통해 제작된 로다민 결합 미세입자 전구체 배열에 365nm 파장의 자외선을 조사하여 자유-라디칼중합을 통해 미세입자를 합성하였다. 마이크로 몰드에 붙어있는 미세입자를 회수하기 위해 물을 몰드에 올린 후 냉동고 (-20도)에서 1시간 냉동한 후 얼음을 떼어 내어, 얼음과 미세입자를 함께 회수하였다. 또한, 에탄올 용액에 20% 농도로 녹아 있는 폴리비닐피롤리돈 용액을 몰드에 올린 후 상온에서 건조시켜 제작된 필름을 떼어냈는데, 필름에 미세입자가 붙은 채 떨어져 나와 회수가 가능했다.

[90]

도 4의 B는 원형 마이크로 웰에 전구체를 채우고 라디칼 중합을 실행하여 제조된 미세입자로서, 그 크기 및 형태가 매우 균일하였다. 한편, 도 4의 C는 삼각형, 타원형, 십자가형, 별형 마이크로 웰에 전구체를 적재하고 라디칼 중합한 것으로, 마이크로 웰의 형태에 대응되는 형상으로 미세입자가 제조되었다.

[91]

[92] 1-5. 싸이올 엔 미카엘 첨가 중합을 통한 미세입자 합성

[93] 도 5는 실시예 1-5에 따른 싸이올 엔 미카엘 첨가 중합을 통한 미세입자 합성을 나타내는 도면으로서, 싸이올 엔 미카엘 첨가 중합 미세입자 전구체에 대한 불연속적 비젯음 공정 후 전구체가 배열된 몰드의 이미지와, 상온에서 3일 동안

반응시켜 중합한 미세입자의 이미지이다. 이로써, 본 발명에 의해, 라디칼 중합 이외에 첨가 중합을 통해서도 미세입자가 합성될 수 있음을 확인하였다.

[94]

[95] 1-6. 결정화를 통한 1-tetradecanol 미세입자 제작

[96] 도 6은 실시예 1-6에 따른 결정화를 통한 미세입자 합성을 나타내는 도면이다. 도 6을 참고로, 결정화 미세입자의 전구체에 대한 불연속 비젯을 공정을 통해 입자를 제조하였는데, PDMS 몰드와 1-tetradecanol의 젖음성이 높기 때문에 불연속 비젯을 공정 후에도 PDMS 몰드 표면에 1-tetradecanol이 코팅되어, 불균일한 필름과 입자가 같이 제작되었다.

[97] 이에 1-tetradecanol과 몰드간의 젖음성의 낮추기 위해서, 플라즈마 장치로 PDMS 몰드의 표면을 친수성으로 개질하고, 1-tetradecanol을 60°C로 가열한 후, 몰드에 적재한 다음에, 불연속적 비젯을 공정을 통해 전구체 배열을 제작하고, 상온에 약 10분간 두어 결정화하였다. 도 7는 실시예 1-6의 플라즈마 처리된 PDMS 몰드를 통한 미세입자 합성을 나타내는 도면으로, 도 7을 도 6과 비교하면, 플라즈마 처리에 의한 몰드의 표면 개질을 통해, 필름이 형성되지 않고 균일한 미세입자가 합성되었다.

[98]

[99] 실시예 2: 불연속적 비젯을 공정에 기름층을 도입한 미세입자 제조

[100] 2-1. 대기 중 단백질 함유 아가로스 입자 제작

[101] 도 8은 실시예 2에 따른 기름층 도입을 통한 미세입자 합성을 나타내는 도면으로서, 도 8의 (A)는 대기 중에서의 단백질 함유 아가로스 입자 합성을, 도 8의 (B)는 기름층에서의 단백질 함유 아가로스 입자 합성을 각각 나타낸다.

[102] 도 8의 (A)를 참고로, PDMS 몰드를 진공 챔버에서 감압하며 80°C로 가열하고, 90°C로 가열된 아가로스 용액을 진공 챔버에서 꺼낸 PDMS 몰드에 올린 후 커버 글라스로 압착하여 전구체를 적재한 다음, 대기 중에서 커버 글라스를 밀어서 불연속적 비젯을 공정을 통해 아가로스 용액을 배열을 제작하고, 상온에서 약 1시간 후 물이 증발하며 경화된 미세입자를 회수하였다. 이에 의하면, 물의 증발에 의해 입자가 경화됐기 때문에, 껍데기 형태로 입자가 제작되었으며, 물의 증발에 의한 형광 단백질의 응집에 의해 불균일한 형광 특성을 보였다.

[103]

[104] 2-2. 기름층 도입 단백질 함유 아가로스 입자 제작

[105] 도 8의 (B)를 참고로, PDMS 몰드를 진공 챔버에서 감압하며 80°C로 가열하고, 90°C로 가열된 아가로스 용액을 진공 챔버에서 꺼낸 PDMS 몰드에 올린 후 커버 글라스로 압착하여 전구체를 적재하였다. 70°C로 가열된 FC-40을 커버 글라스가 잠길 때까지 몰드에 부은 후 커버 글라스를 밀어서 불연속적 비젯을 공정을 통해 아가로스 용액을 배열을 제작하고, FC-40에 잠긴 상태로 4°C에서 24시간 동안 경화하여 미세입자를 합성하였다. 그 결과, 기름에 의해 아가로스 용액이 대기중에 노출되는 것을 막아주기 때문에 육면체 형태로 아가로스가

경화되었으며 형광단백질의 응집이 없기 때문에 균일한 형광 특성을 보였다.

[106]

[107] 실시예 3: 자성 나노입자 함유 미세입자 제작 및 단백질검출 활용

[108] 3-1. 자성 나노입자 함유 미세입자 제작

[109] 도 9는 비교예 2에 따른 자성 나노입자 탑재 미세입자의 현미경 이미지이다. 도 9에서는 몰드와 기판 사이에 자성 나노입자 함유 전구체를 적재한 후 기판을 압착하였다. 그 결과, 나노입자가 불균일하게 분산되는 것을 확인할 수 있었다.

[110] 도 10은 실시예 3-1에 따른 자성 나노입자 탑재 미세입자의 현미경 이미지(A 및 B), 및 자화 프로파일(magnetization profile, C)이다. 도 10의 (A)에서는 불연속 비젯음 공정으로 전구체 용액을 배열시킨 후에 자성 나노입자의 분산 형태를 확인하였는데, 전구체 용액에 자성 나노입자가 균일하게 분산되었다. 불연속적 비젯음 공정을 통해 전구체 배열을 제작한 후, 몰드를 진공 챔버에서 0.1atm으로 압력을 강하한 후 자외선을 조사하여 자유-라디칼 중합을 통해 미세입자를 합성하고, 그 미세입자의 이미지를 도 10의 (B)에 나타냈는데, 자성 나노입자의 자외선 흡수에도 불구하고, 성공적으로 자성 나노입자 함유 미세입자가 합성되었다. 도 10의 (C)를 참고로, 나노입자 함유 미세입자의 포화 자화값(saturation magnetization value)은 8.7 emu/g로서 매우 높게 측정되었다.

[111]

[112] 3-2. 단백질 검출 활용

[113] 도 11은 실시예 3-2에 따른 자성 나노입자 탑재 미세입자를 통한 단백질 검출 프로토콜을 나타내는 도면이고, 도 12는 실시예 3-2에 따른 자성 나노입자 탑재 미세입자를 통한 단백질 검출을 나타내는 도면이다.

[114] 도 11을 참고로, 자성 나노입자 함유 미세입자의 표면에 PLFG 단백질 검출용 프로브(capture antibody)를 결합시키고, 96 웰 플레이트의 웰에 40 μ l의 미세입자 용액 (70개)와 40 μ l의 PLGF 단백질(target antigen) 용액을 넣은 후 25°C에서 2시간 동안 반응시켰다. 미세입자에 결합되지 않은 잔여 단백질을 제거하는 린싱과정을 4회 수행하였는데, 린싱과정은 마이크로 웰의 하단부에 자석을 고정시켜 자성을 통해 미세입자를 웰의 하단부에 응집시킨 후, 마이크로 웰을 털어내는 방식으로 진행하였다(도 12의 (A) 및 (B) 참조). 이후 미세입자에 2차 항체(secondary antibody)와 형광표지물질(SA-PE)을 결합시킨 후 린싱하였다. 도 12의 (C)와 같이, 형광현미경을 통해 입자의 형광 밝기를 측정하여 사용한 단백질의 양과 형광 밝기를 비교하였다. 그 결과, 단백질의 양이 비례하여 형광 밝기도 증가하였으며, 이로써 단백질, DNA, miRNA 등의 생체 분자의 검출에, 본 발명에 따라 합성된 자성 나노입자 함유 미세입자를 활용할 수 있음을 확인하였다.

[115]

[116] 이상 본 발명을 구체적인 실시예를 통하여 상세히 설명하였으나, 이는 본 발명을 구체적으로 설명하기 위한 것으로, 본 발명은 이에 한정되지 않으며, 본

발명의 기술적 사상 내에서 당 분야의 통상의 지식을 가진 자에 의해 그 변형이나 개량이 가능함이 명백하다.

[117] 본 발명의 단순한 변형 내지 변경은 모두 본 발명의 영역에 속한 것으로 본 발명의 구체적인 보호 범위는 첨부된 특허청구범위에 의하여 명확해질 것이다.

[118]

산업상 이용가능성

[119] 본 발명은 미세입자 제조방법에 관한 것으로, 탈가스화된 다공성 마이크로 몰드의 흡입력을 통해 결점 없이 전구체를 적재하고, 불연속 비젯음 공정을 통해 마이크로 웰에 전구체를 고립시켜 미세입자를 제조함으로써, 모양과 크기가 균일한 미세입자를 합성할 수 있고, 마이크로 몰드의 면적에 상관없이 전구체가 적재되므로, 대면적의 마이크로 몰드를 사용하여 대량 생산 체제를 구축할 수 있는바, 산업상 이용가능성이 인정된다.

청구범위

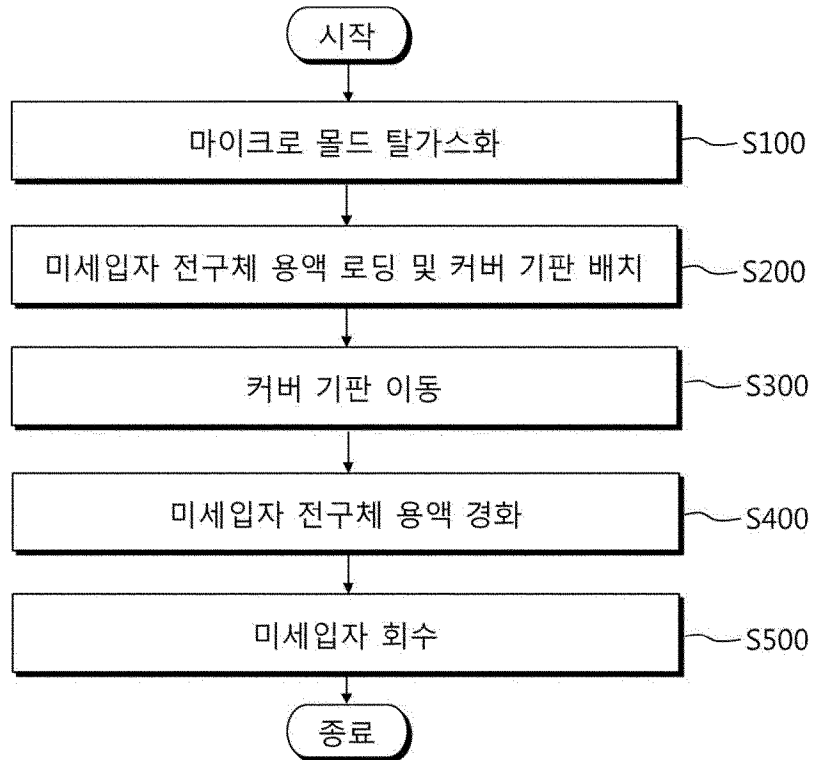
- [청구항 1] (a) 일면에 소정의 형상 및 크기로 오목하게 함몰된 다수의 마이크로 웰(micro well)를 구비하는 다공성 마이크로 몰드를 감압하여 탈가스화하는 단계;
 (b) 상기 마이크로 웰이 형성된 상기 마이크로 몰드의 일면 상(on)에 미세입자 전구체 용액을 로딩/loading)하고, 상기 미세입자 전구체 용액 위에 커버 기판을 덮는 단계;
 (c) 상기 커버 기판을 측방으로 이동시키는 단계; 및
 (d) 상기 마이크로 웰의 내부에 충전된 상기 미세입자 전구체 용액을 경화시켜, 미세입자를 합성하는 단계;를 포함하는 미세입자 제조방법.
- [청구항 2] 청구항 1에 있어서,
 상기 마이크로 몰드, 및 상기 커버 기판 중 적어도 어느 하나는,
 폴리디메틸실록산(polydimethylsiloxane, PDMS), PDMS 변성 우레탄 아크릴레이트(PDMS modified Urethane Acrylate, PUA),
 퍼플루오로폴리에테르(Perfluoropolyether, PFPE), 및
 폴리에틸렌(Polyethylene, PE)으로 구성된 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상으로 이루어지는 미세입자 제조방법.
- [청구항 3] 청구항 1에 있어서,
 상기 커버 기판은,
 유리, 실리콘, 금속, 및 기체 비 투과성 고분자로 구성된 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상으로 이루어지는 미세입자 제조방법.
- [청구항 4] 청구항 1에 있어서,
 상기 마이크로 몰드는,
 플라즈마 처리를 통해 친수성으로 표면 개질된 것인 미세입자 제조방법.
- [청구항 5] 청구항 1에 있어서,
 상기 (a) 단계에서,
 상기 마이크로 몰드의 내부 압력이 0.1 ~ 0.5 bar로 감압되는 미세입자 제조방법.
- [청구항 6] 청구항 1에 있어서,
 상기 미세입자 전구체 용액은,
 고분자(polymer), 및 단량체(monomer) 중 적어도 어느 하나 이상을 포함하는 미세입자 제조방법.
- [청구항 7] 청구항 6에 있어서,
 상기 미세입자 전구체 용액은,
 나노입자를 더 포함하는 미세입자 제조방법.
- [청구항 8] 청구항 1에 있어서,
 상기 (c) 단계, 및 상기 (d) 단계는,

상기 마이크로 몰드, 및 상기 커버 기판이, 오일(oil)에 침지된 상태에서 수행되는 미세입자 제조방법.

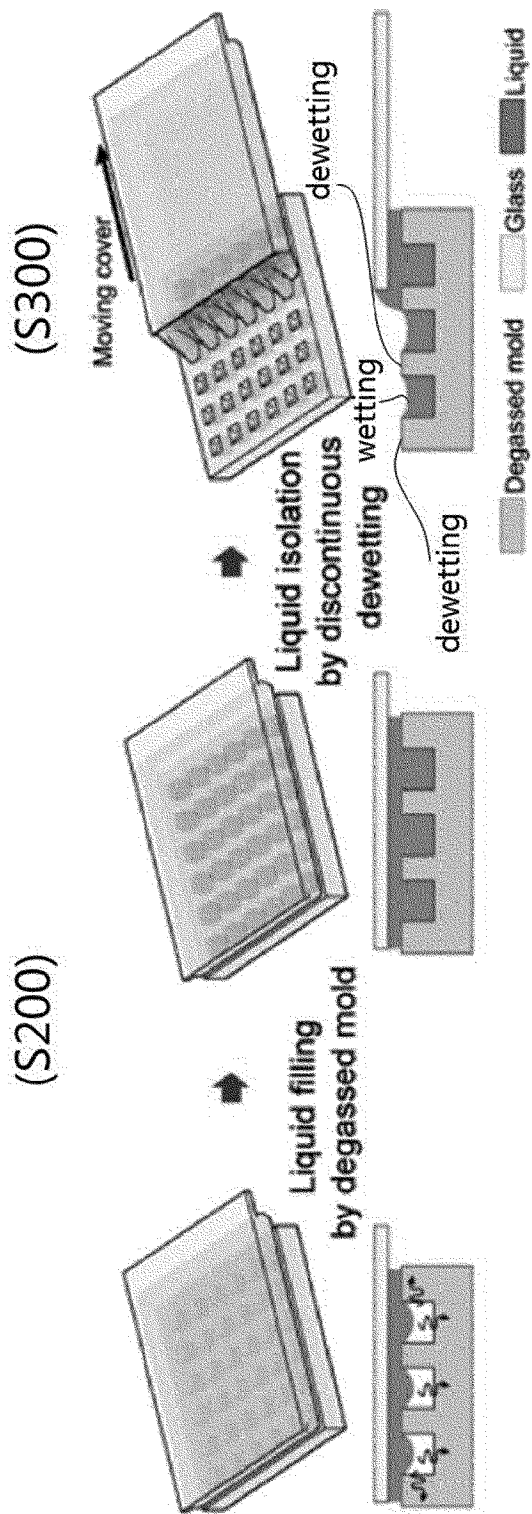
[청구항 9] 청구항 8에 있어서,
상기 오일은,
불소 계열인 미세입자 제조방법.

[청구항 10] 청구항 1에 있어서,
(e) 합성된 상기 미세입자를 회수하는 단계;를 더 포함하는 미세입자 제조방법.

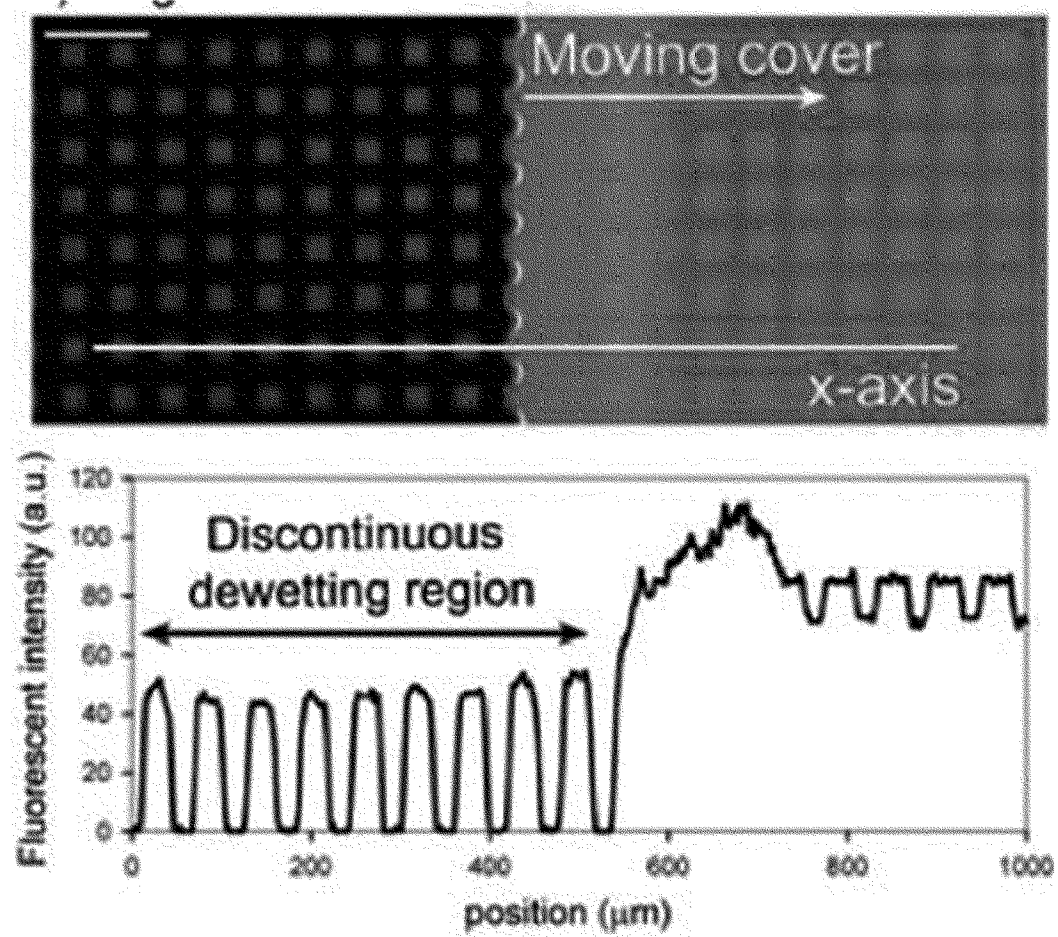
[도1]



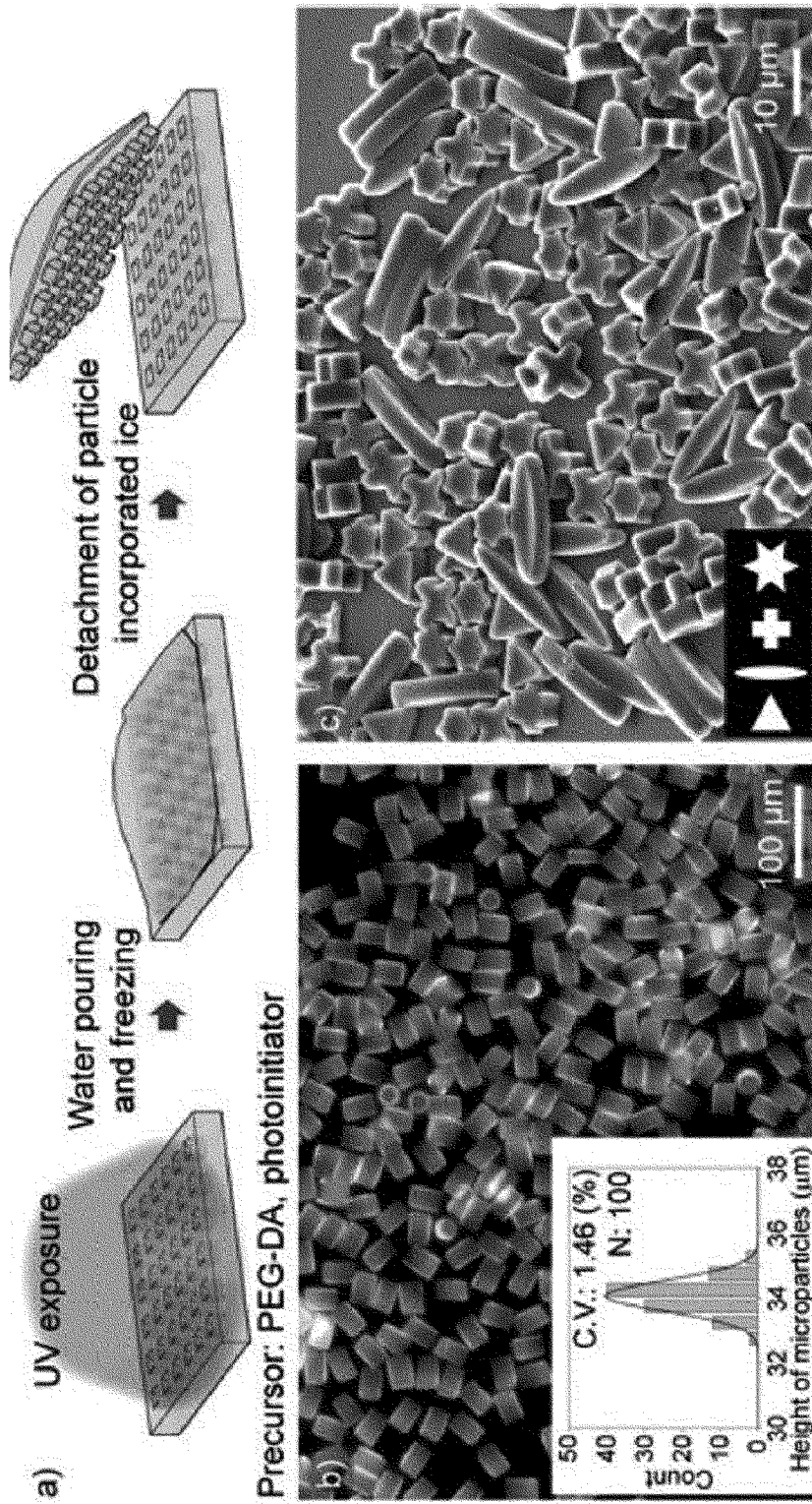
[도2]



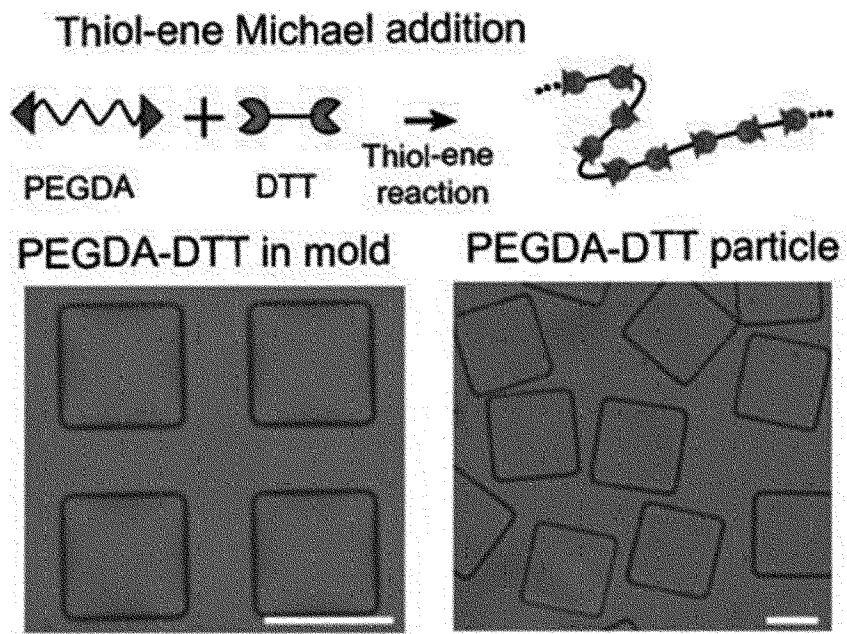
[도3]



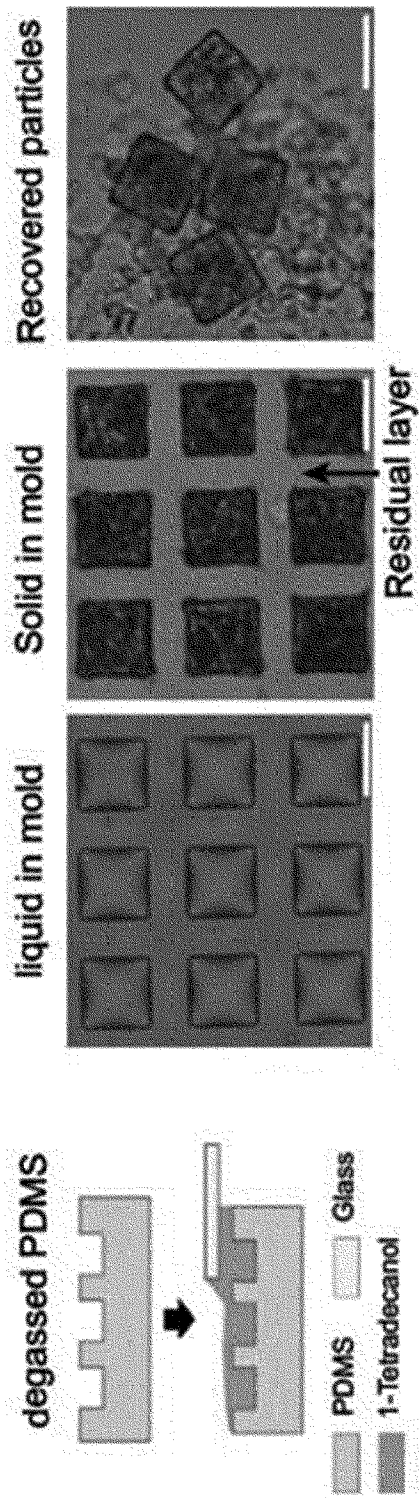
[도4]



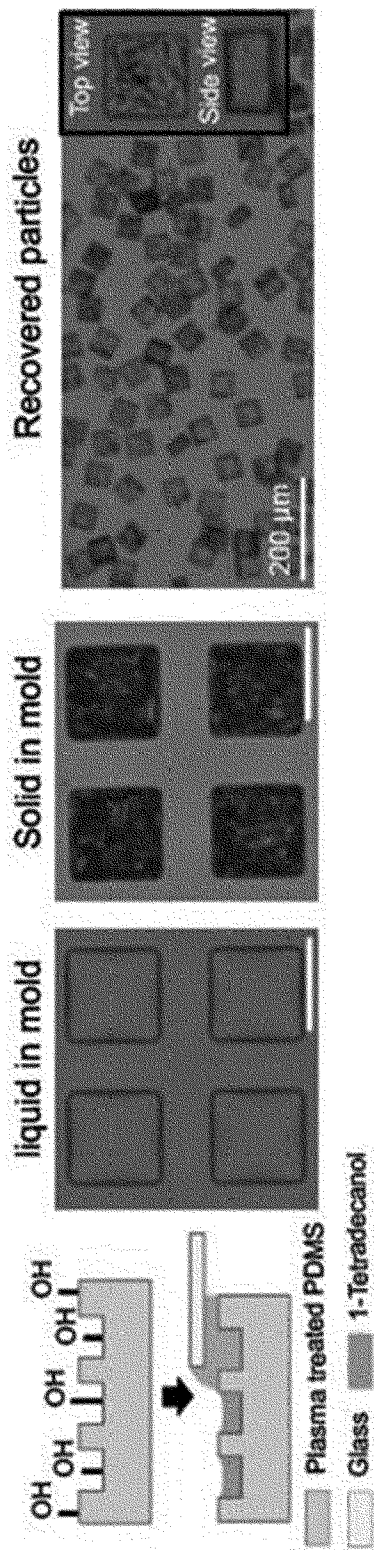
[도5]



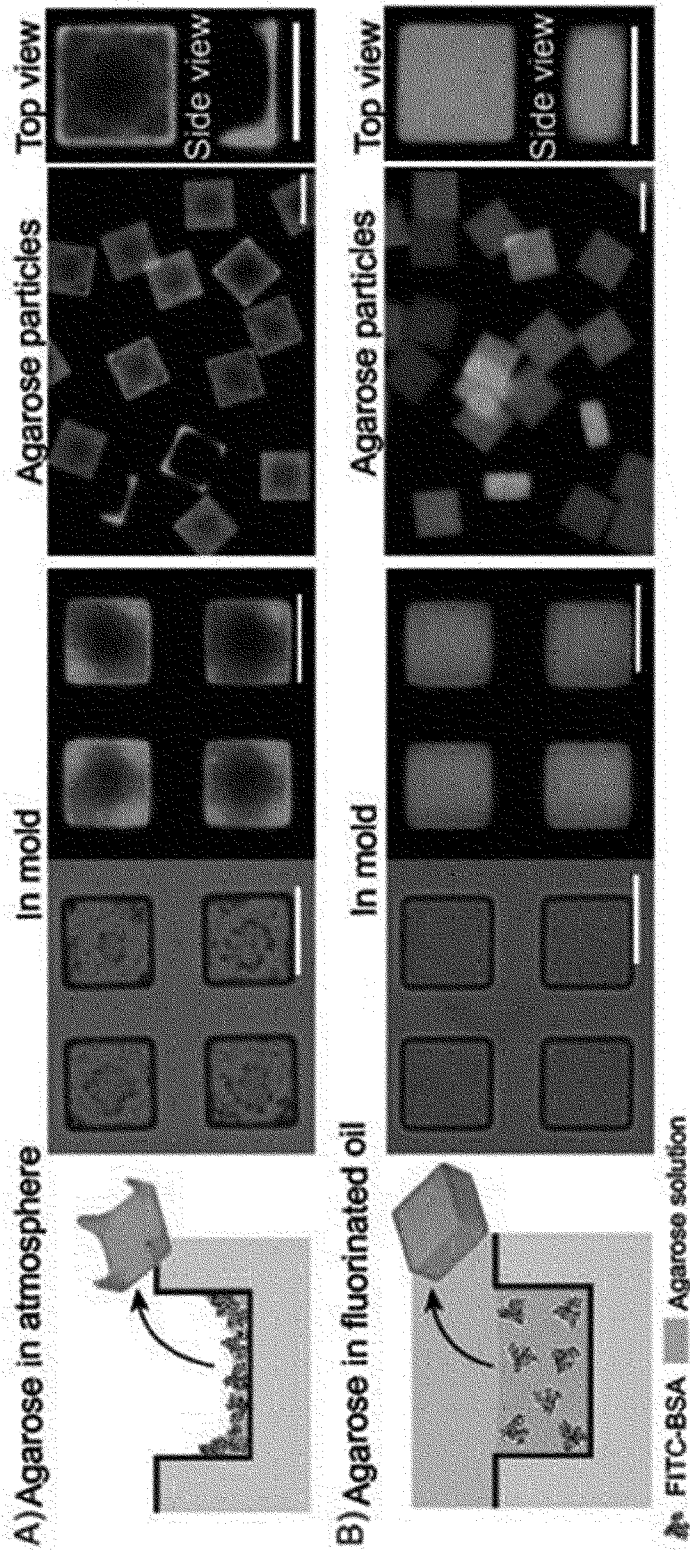
[도6]



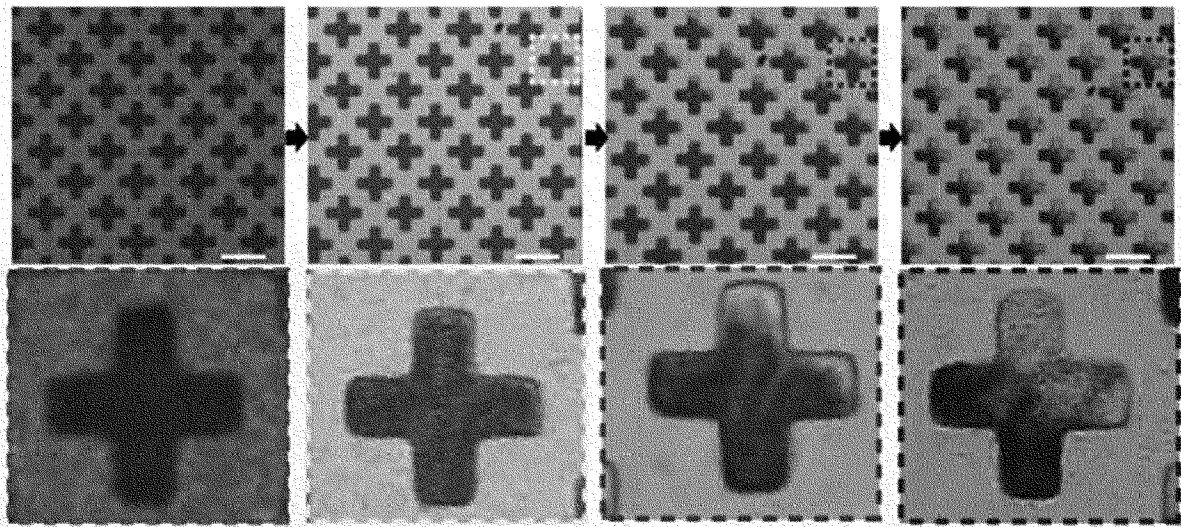
[57]



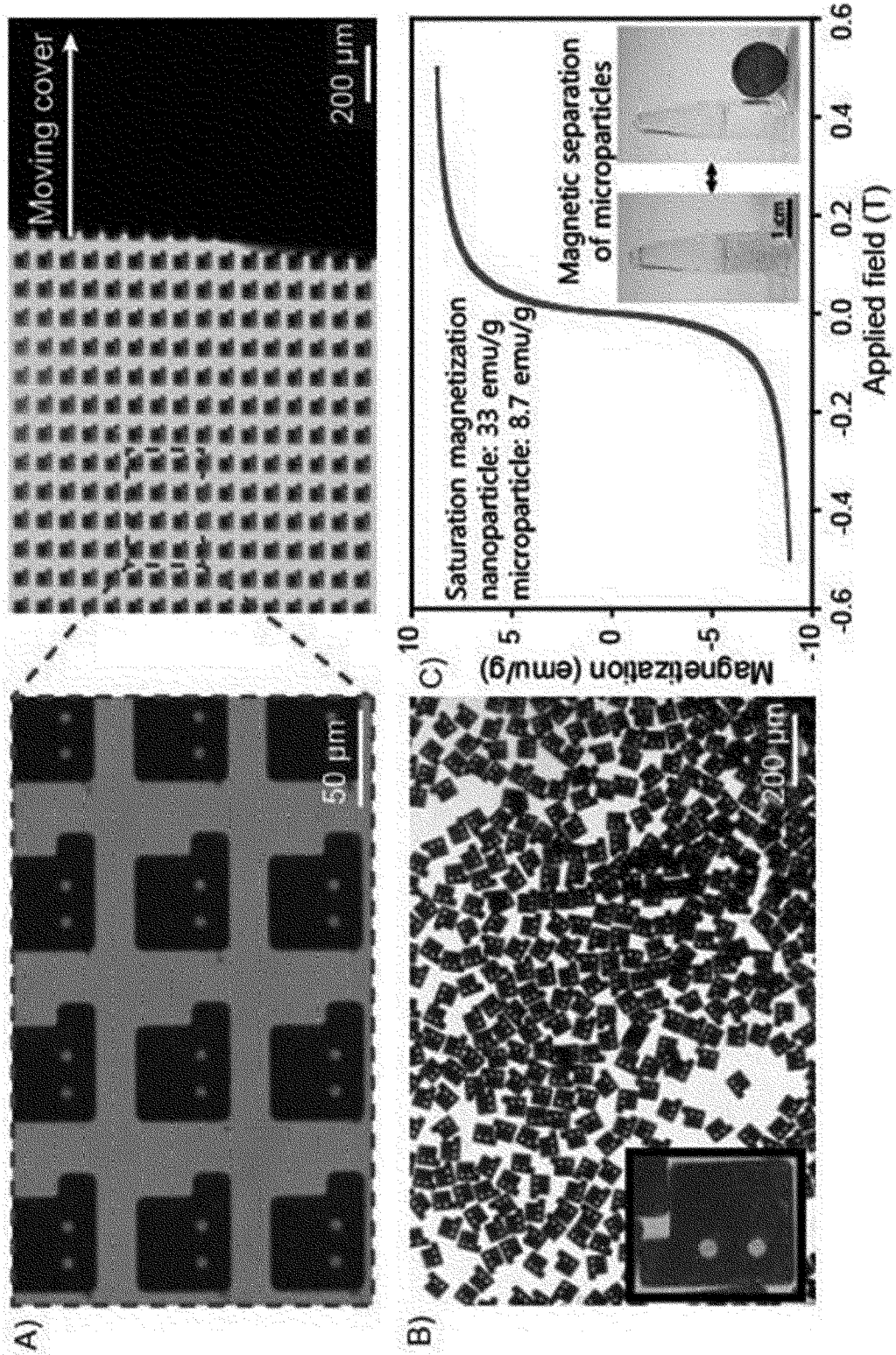
[도8]



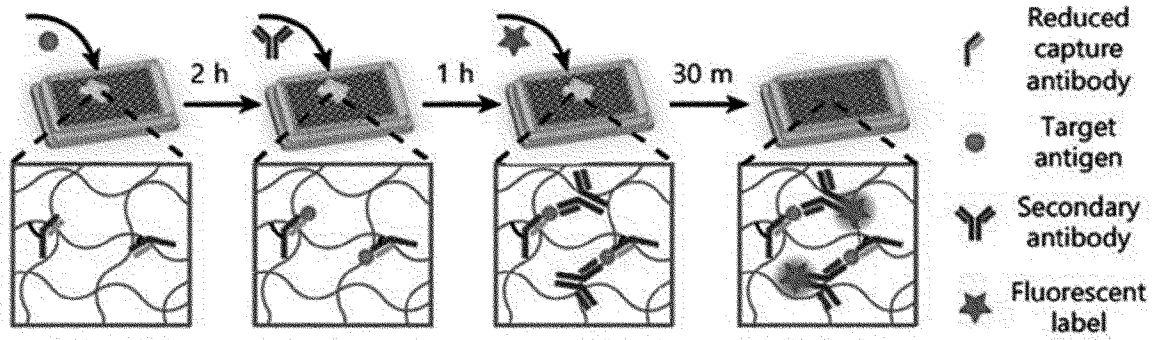
[도9]



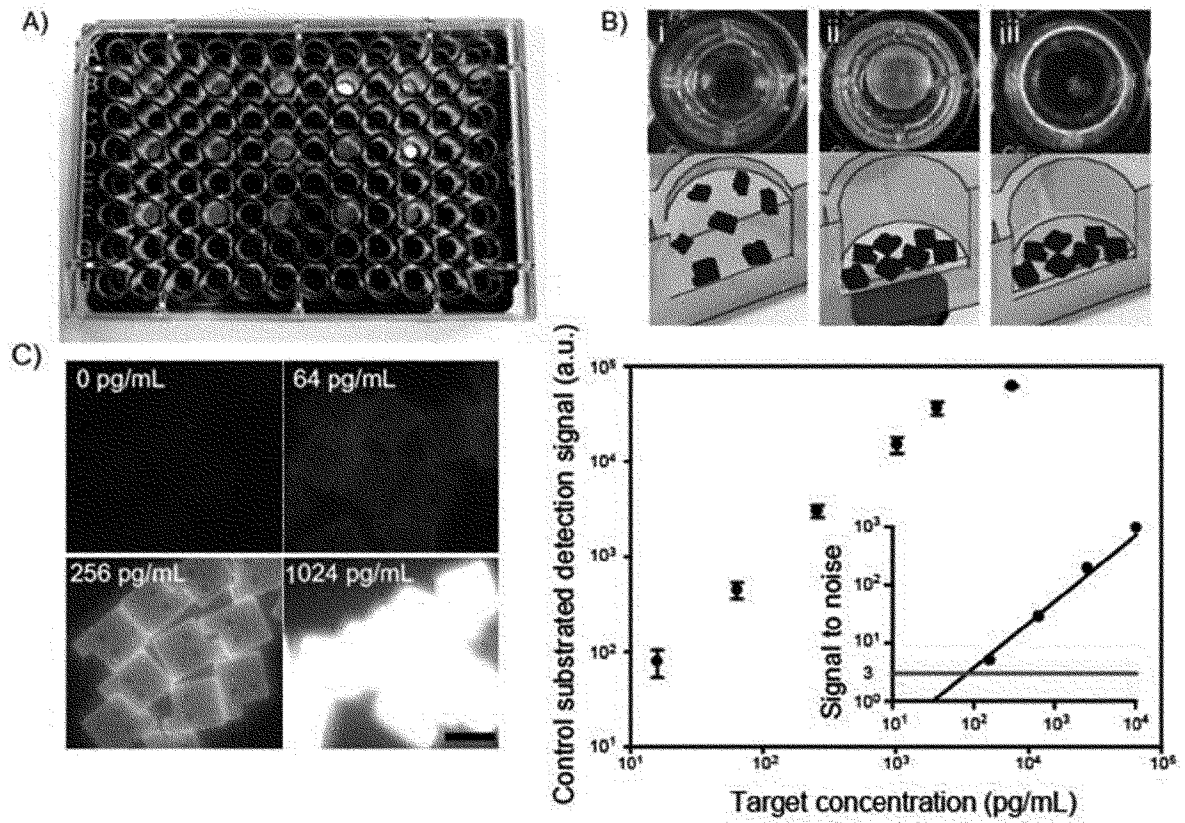
[도10]



[도11]



[도12]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2021/020035

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER B01J 13/02(2006.01)i; B01J 13/20(2006.01)i According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) B01J 13/02(2006.01); B29C 33/38(2006.01); B82Y 5/00(2011.01); G01N 33/53(2006.01); G01N 33/68(2006.01) Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Korean utility models and applications for utility models: IPC as above Japanese utility models and applications for utility models: IPC as above Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) eKOMPASS (KIPO internal) & keywords: 탈가스(degas), 마이크로 몰드(micro mold), 불연속적 비젯음(discontinuous dewetting), 미세 입자(micro particle), 마이크로 웰(micro well)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	KR 10-2020-0113980 A (KOREA UNIVERSITY RESEARCH AND BUSINESS FOUNDATION) 07 October 2020 (2020-10-07) See paragraphs [0003], [0005] and [0040]; and claims 1, 3, 5, 10 and 12.	1-7,10
A		8,9
Y	KR 10-1276192 B1 (THE INDUSTRY & ACADEMIC COOPERATION IN CHUNGNAM NATIONAL UNIVERSITY (IAC)) 18 June 2013 (2013-06-18) See paragraphs [0035]-[0039].	1-7,10
Y	KIM, Hyeon Ung et al. Degassed micromolding lithography for rapid fabrication of anisotropic hydrogel microparticles with high-resolution and high uniformity. Lab on a Chip. 08 November 2019 (publication date), vol. 20, no. 1, pp. 74-83. See page 75, lines 1-47; and figure 1.	1-7,10
A	LI, Xingrui et al. Microwell array method for rapid generation of uniform agarose droplets and beads for single molecule analysis. Analytical chemistry. 19 January 2018 (publication date), vol. 90, no. 4, pp. 2570-2577. See entire document.	1-10
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "D" document cited by the applicant in the international application "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 22 April 2022		Date of mailing of the international search report 22 April 2022
Name and mailing address of the ISA/KR Korean Intellectual Property Office Government Complex-Daejeon Building 4, 189 Cheongsaro, Seo-gu, Daejeon 35208 Facsimile No. +82-42-481-8578		Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2021/020035**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	KR 10-2010-0046818 A (POSTECH RESEARCH AND BUSINESS DEVELOPMENT FOUNDATION) 07 May 2010 (2010-05-07) See entire document.	1-10
X	KIM, Hyeon Ung et al. Discontinuous dewetting in a degassed mold for fabrication of homogeneous polymeric microparticles. ACS Applied Materials & Interfaces. 16 November 2020 (publication date), vol. 12, no. 47, pp. 53318-53327. See pages 53318-53325. ※ This document is a document declaring exceptions to lack of novelty by the applicant.	1-10
PX	KIM, Hyeon Ung. Degassed mold based fabrication of anisotropic microparticles and biomedical applications of anisotropic microparticles. 고려대학교 박사학위논문 (Ph.D. thesis, Korea University). February 2021 (the month of publication). See entire document.	1-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2021/020035

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
KR	10-2020-0113980	A	07 October 2020	KR	10-2196654	B1	30 December 2020
				WO	2020-197365	A2	01 October 2020
				WO	2020-197365	A3	04 February 2021
				WO	2020-197365	A9	01 October 2020
KR	10-1276192	B1	18 June 2013	KR	10-2013-0021068	A	05 March 2013
KR	10-2010-0046818	A	07 May 2010	KR	10-1171034	B1	03 August 2012

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC)) B01J 13/02(2006.01)i; B01J 13/20(2006.01)i		
B. 조사된 분야 조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재) B01J 13/02(2006.01); B29C 33/38(2006.01); B82Y 5/00(2011.01); G01N 33/53(2006.01); G01N 33/68(2006.01) 조사된 기술분야에 속하는 최소문헌 이외의 문헌 한국등록실용신안공보 및 한국공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC 일본등록실용신안공보 및 일본공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC 국제조사에 이용된 전산 데이터베이스(데이터베이스의 명칭 및 검색어(해당하는 경우)) eKOMPASS(특허청 내부 검색시스템) & 키워드: 탈가스(degas), 마이크로 몰드(micro mold), 불연속적 비젯음(discontinuous dewetting), 미세 입자(micro particle), 마이크로 웰(micro well)		
C. 관련 문헌		
카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
Y A	KR 10-2020-0113980 A (고려대학교 산학협력단) 2020.10.07 단락 [0003], [0005], [0040]; 청구항 1, 3, 5, 10, 12	1-7,10 8,9
Y	KR 10-1276192 B1 (충남대학교산학협력단) 2013.06.18 단락 [0035]-[0039]	1-7,10
Y	KIM, HYEON UNG 등, Degassed micromolding lithography for rapid fabrication of anisotropic hydrogel microparticles with high-resolution and high uniformity, Lab on a Chip, 2019년 11월 8일(공개일), 20권, 1호, 페이지 74-83 페이지 75, 라인 1-47; 도면 1	1-7,10
A	LI, XINGRUI 등, Microwell array method for rapid generation of uniform agarose droplets and beads for single molecule analysis, Analytical chemistry, 2018년 1월 19일(공개일), 90권, 4호, 페이지 2570-2577 전체 문헌	1-10
A	KR 10-2010-0046818 A (포항공과대학교 산학협력단) 2010.05.07 전체 문헌	1-10
☒ 추가 문헌이 C(계속)에 기재되어 있습니다. ☒ 대응특허에 관한 별지를 참조하십시오.		
* 인용된 문헌의 특별 카테고리: “A” 특별히 관련이 없는 것으로 보이는 일반적인 기술수준을 정의한 문헌 “D” 본 국제출원에서 출원인이 인용한 문헌 “E” 국제출원일보다 빠른 출원일 또는 우선일을 가지나 국제출원일 이후에 공개된 선출원 또는 특허 문헌 “L” 우선권 주장에 의문을 제기하는 문헌 또는 다른 인용문헌의 공개일 또는 다른 특별한 이유(이유를 명시)를 밝히기 위하여 인용된 문헌 “O” 구두 개시, 사용, 전시 또는 기타 수단을 언급하고 있는 문헌 “P” 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌 “T” 국제출원일 또는 우선일 후에 공개된 문헌으로, 출원과 상충하지 않으며 발명의 기초가 되는 원리나 이론을 이해하기 위해 인용된 문헌 “X” 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌 하나만으로 청구된 발명의 신규성 또는 진보성이 없는 것으로 본다. “Y” 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌이 하나 이상의 다른 문헌과 조합하는 경우로 그 조합이 당업자에게 자명한 경우 청구된 발명은 진보성이 없는 것으로 본다. “&” 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌		
국제조사의 실제 완료일 2022년04월22일(22.04.2022)		국제조사보고서 발송일 2022년04월22일(22.04.2022)
ISA/KR의 명칭 및 우편주소 대한민국 특허청 (35208) 대전광역시 서구 청사로 189, 4동 (둔산동, 정부대전청사) 팩스 번호 +82-42-481-8578		심사관 허주형 전화번호 +82-42-481-5373

C. 관련 문헌		
카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
X	KIM, HYEON UNG 등, Discontinuous dewetting in a degassed mold for fabrication of homogeneous polymeric microparticles, ACS Applied Materials & Interfaces, 2020년 11월 16일(공개일), 12권, 47호, 페이지 53318-53327 페이지 53318-53325 ※ 본 문헌은 출원인에 의해 `신규성 상실의 예외`가 선언된 문헌임.	1-10
PX	KIM, HYEON UNG, Degassed mold based fabrication of anisotropic microparticles and biomedical applications of anisotropic microparticles, 고려대학교 박사학위논문, 2021년 2월(공개월) 전체 문헌	1-10

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
KR 10-2020-0113980 A	2020/10/07	KR 10-2196654 B1	2020/12/30
		WO 2020-197365 A2	2020/10/01
		WO 2020-197365 A3	2021/02/04
		WO 2020-197365 A9	2020/10/01
KR 10-1276192 B1	2013/06/18	KR 10-2013-0021068 A	2013/03/05
KR 10-2010-0046818 A	2010/05/07	KR 10-1171034 B1	2012/08/03