

	(19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)	(11) 공개번호 10-2012-0121629 (43) 공개일자 2012년11월06일
(51) 국제특허분류(Int. Cl.) B01J 13/14 (2006.01) A61K 9/50 (2006.01) A61K 49/00 (2006.01) G01N 31/22 (2006.01)	(71) 출원인 경희대학교 산학협력단 경기도 용인시 기흥구 덕영대로 1732, 국제캠퍼스 내 (서천동, 경희대학교)	
(21) 출원번호 10-2011-0039537	(72) 발명자 김영록 경기도 수원시 영통구 영통동 988-2 동아아파트 717-202	
(22) 출원일자 2011년04월27일 심사청구일자 2011년04월27일	임민철 경기도 수원시 영통구 청명로77번길 27, 201호 (영통동)	
	(74) 대리인 특허법인다나	

전체 청구항 수 : 총 12 항

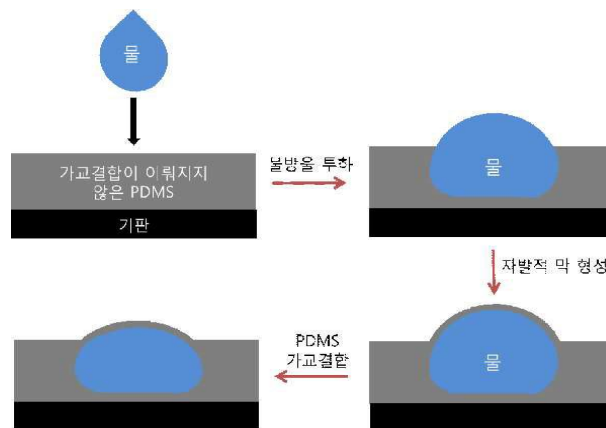
(54) 발명의 명칭 **고분자 막 캡슐을 제조하는 방법**

(57) 요약

본 발명은 두 가지 이상의 물질이 가지는 밀도 및 표면장력의 차이를 이용한 고분자 막 캡슐 및 이의 제조방법 및 고분자 막 캡슐의 다양한 용도에 관한 것이다.

본 발명에 의해 제조된 고분자 막 캡슐은 반응에 필요한 다양한 조성의 물질들을 안정된 형태로 보존할 수 있고, 필요시 시료 및 검체에 노출시켜서 원하는 반응을 유도하여 다중분석시스템으로의 응용이 가능하며, 치료제 또는 진단제를 포집하여 조절 방출형 캡슐로의 제작이 가능하다. 따라서 분석 및 약물전달용 산업에 있어서 새로운 소재 및 방법들을 제공하여 줄 것이며 의약, 식품, 화장품, 분석 분야에서 활용될 수 있다.

대표도 - 도1



이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 PJ007586

부처명 농촌진흥청

연구사업명 공동연구사업

연구과제명 초민감성 분자진단을 위한 나노프로브 플랫폼 기술 개발

주관기관 경희대학교

연구기간 2010.04.02 ~ 2012.12.31

특허청구의 범위

청구항 1

(a)고체 또는 액체표면 위에 중합이나 가교(cross-linking)결합 또는 자기조립(self-assembly)이 가능한 물질 또는 이를 함유하고 있는 용액으로 고분자 층을 형성하는 단계;

(b)상기 고분자 층 위에 액체방울을 투하하여 액체방울의 계면 위로 막을 형성시키는 단계; 및

(c)상기 중합이나 가교(cross-linking)결합 또는 자기조립(self-assembly)이 가능한 물질을 가교 결합시키는 단계;

를 포함하는 고분자 막 캡슐의 제조방법 .

청구항 2

제 1항에 있어서, (a)의 고체 또는 액체는 중합이나 가교결합 또는 자기조립(self-assembly)이 가능한 물질 또는 이를 함유하고 있는 용액보다 밀도가 더 높은 것을 특징으로 하는 고분자 막 캡슐의 제조방법.

청구항 3

제 1항에 있어서, (a)의 중합이나 가교(cross-linking)결합 또는 자기조립(self-assembly)이 가능한 물질은 폴리디메틸실록산(polydimethylsiloxane, PDMS), 아크릴 레이트(acrylate), 스티렌(styrene), 에틸렌(ethylene), 락테이트(lactate) 또는 폴리에틸렌 글리콜-폴리스티렌(polyethylene glycol-polystyrene)인 것을 특징으로 하는 고분자 막 캡슐의 제조방법.

청구항 4

제 1항에 있어서, (a)의 용액의 용매로는 헥산, 톨루엔, 에탄올, 메탄올, 물 또는 클로로포름인 것을 특징으로 하는 고분자 막 캡슐의 제조방법.

청구항 5

제 1항에 있어서, 상기 (b)의 액체방울은 진단용 소재, 치료용 소재 또는 반응 시약을 함유하고 있는 것을 특징으로 하는 고분자 막 캡슐의 제조방법.

청구항 6

제 1항에 있어서, 상기 (b)의 액체방울은 첨가제를 더 함유하고 있는 것을 특징으로 하는 고분자 막 캡슐의 제조방법.

청구항 7

제 6항에 있어서, 상기 첨가제는 점증제, 완충제, 삼투농도조절제, 하이드로젤인 것을 특징으로 하는 고분자 막 캡슐의 제조방법.

청구항 8

제 1항 내지 제 7항 중 어느 한 항에 따른 고분자 막 캡슐.

청구항 9

제 8항에 있어서, 고분자 막 캡슐은 센서용인 것을 특징으로 하는 고분자 막 캡슐.

청구항 10

제 8항에 있어서, 고분자 막 캡슐은 약물전달체용인 것을 특징으로 하는 고분자 막 캡슐.

청구항 11

제 8항에 있어서, 고분자 막 캡슐은 분석기인 것을 특징으로 하는 고분자 막 캡슐.

청구항 12

제 8항에 있어서, 고분자 막 캡슐은 반응기인 것을 특징으로 하는 고분자 막 캡슐.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 두 가지 이상의 물질이 가지는 밀도 및 표면장력의 차이를 이용한 고분자 막 캡슐 및 이의 제조방법 및 고분자 막 캡슐의 다양한 용도에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 기존의 반응기는 이미 만들어진 튜브나 챔버에 반응용액을 주입하는 형태를 가지고있기 때문에 반응기에 주입되는 유체를 조절하기 위해 펌프(pump)나 밸브(valve)를 필요로 한다. 에멀전(emulsion) 방법 및 미세유로장치(microfluidic device)를 이용하여 리포좀(liposome) 형태의 반응기나 캡슐을 제작하는 기술이 있기는 하지만 콜로이드 형태를 띠고 있기 때문에 안정성 및 취급에 어려움이 있고, 또한 적용분야가 제한되어 있다.

[0003] 한편, 여러 약물들은 공기 중에 노출되었을 경우 그 효능이 떨어지거나 소멸되기도 한다. 그리하여 제조 및 유통과정에서 변질되지 않고 활성을 유지하기 위해 캡슐레이션 제형 기술이 발달하게 되었다. 이는 리포좀과 같은 운반체 내에 약물을 내포함으로써 약물의 변질과 손실을 최소화하는 데 그 의미가 있다. 캡슐레이션 기술은 친수성, 친유성 물질을 모두 봉입할 수 있으며, 의약품에서는 약물 전달체 및 보호체로서의 역할을 하며, 의약 분야에서는 유전자 치료 및 암 화학요법, 화장품 분야에서는 효능물질 전달체 및 수분 전달체로서의 역할을 한다. 캡슐레이션 기술은 봉입 물질을 안정한 상태로 보관하는 역할뿐 아니라 방출 속도 조절 시스템의 역할을 하는 장점이 있다.

[0004] 유체역학에서 퍼짐(spreading)은 고체/액체 계면 혹은 액체/액체 계면에서 일어나는 현상 중 하나이다. 일반적으로 퍼짐은 액체가 고체 혹은 액체 표면에서 자연스럽게 번져 나가 그 표면을 접하는 면적이 넓어지는 현상을 말한다. 반대 현상으로 액체가 고체 혹은 액체 표면에서 번지지 않고 표면에서 접하는 면적이 좁아지다 방울과 같은 형태로 되는 현상을 비젯음(발수, dewetting)이라고 한다. 자연스러운 퍼짐과 발수 현상을 예측하는 것은 각 계면에 존재하는 표면장력을 고려한 퍼짐계수(spreading coefficient)를 구함으로써 가능하다. 퍼짐계수(S)는 다음과 같은 식으로 나타내어진다.

$$S = \gamma_{gw} - \gamma_{go} - \gamma_{ow}$$

[0006] 여기서 γ_{gw} 는 공기와 물간의 표면장력, γ_{go} 는 공기와 오일간의 표면장력, γ_{ow} 는 오일과 물간의 표면장력을 나타낸다. 만약 퍼짐계수가 0보다 크면 자연스러운 퍼짐 현상이 일어나고, 퍼짐계수가 0보다 작으면 자연스러운 비젯음 현상이 일어나게 된다.

[0007] 본 발명자는 두 가지 이상의 물질이 가지는 밀도 및 표면장력의 차이를 이용하여 퍼짐계수를 구함으로써, 필요한 용액이나 특정 물질을 간단하게 고분자 물질로 캡슐화시킬 수 있는 고분자 막 캡슐의 제조방법을 완성하게 되었다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0008] 본 발명은 두 가지 이상의 물질이 가지는 밀도 및 표면장력의 차이를 이용한 고분자 막 캡슐을 제조하는 방법 및 이에 따른 고분자 막 캡슐 및 이의 다양한 용도를 제공하고자 한다.

과제의 해결 수단

[0009] 본 발명은 (a) 고체 또는 액체표면 위에 중합이나 가교(cross-linking)결합 또는 자기조립(self-assembly)이 가능한 물질 또는 이를 함유하고 있는 용액으로 고분자 층을 형성하는 단계; (b) 상기 고분자 층 위에 액체방울을

투하하여 액체방울의 계면 위로 막을 형성시키는 단계; 및 (c) 상기 중합이나 가교(cross-linking)결합 또는 자기조립(self-assembly)이 가능한 물질을 가교 결합시키는 단계; 를 포함하는 고분자 막 캡슐의 제조방법 및 이에 따른 고분자 막 캡슐 및 이의 용도를 제공한다.

발명의 효과

[0010]

본 발명에 의해 제조된 고분자 막 캡슐은 반응에 필요한 다양한 조성의 물질들을 안정된 형태로 보존할 수 있고, 필요시 시료 및 검체에 노출시켜서 원하는 반응을 유도하여 다중분석시스템으로의 응용이 가능하며, 치료제 또는 진단제를 포집하여 조절 방출형 캡슐로의 제작이 가능하다. 따라서 분석 및 약물전달용 산업에 있어서 새로운 소재 및 방법들을 제공하여 줄 것이며 의약, 식품, 화장품, 분석 분야에서 활용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0011]

도 1은 가교결합이 이루어지지 않은 PDMS에 물방울을 투하하여 캡슐을 형성시키는 것이다.

도 2는 물 표면에 퍼져 있는 가교결합이 이루어지지 않은 PDMS에 물방울을 투하하여 캡슐을 형성시키는 것이다.

도 3은 가교결합이 이루어지지 않은 PDMS에 물방울을 투하하여 캡슐형성 여부를 확인하는 것이다.

도 4는 자발적인 막이 형성되지 않은 PDMS와 물의 부피에서 형성된 트인 구멍에 관한 것이다.

도 5는 가교결합이 이루어지지 않은 PDMS에 물방울을 투하하여 형성된 캡슐의 막 두께 측정에 관한 것이다.

도 6은 가교결합이 이루어지지 않은 PDMS에 물방울을 투하하여 형성된 캡슐의 아랫막 두께를 광학현미경으로 측정한 결과이다. 이때, 사용한 PDMS와 물의 부피는 각각 15 ml과 30 ul 이다.

도 7은 가교결합이 이뤄지지 않은 PDMS에 물방울을 투하하여 형성된 캡슐의 윗막 두께를 광학현미경으로 측정한 결과이다. 이때 사용한 PDMS와 물의 부피는 각각 15 ml과 30 ul 이다.

도 8은 가교결합이 이뤄지지 않은 PDMS에 물방울을 투하하여 형성된 캡슐의 아랫막 두께를 주사전자현미경(SEM)으로 측정한 결과이다. 이때 사용한 PDMS와 물의 부피는 각각 10 ml과 20 ul 이다.

도 9는 가교결합이 이뤄지지 않은 PDMS에 물방울을 투하하여 형성된 캡슐의 윗막 두께를 주사전자현미경(SEM)으로 측정한 결과이다. 이때 사용한 PDMS와 물의 부피는 각각 10 ml과 20 ul 이다.

도 10은 PDMS 캡슐을 센서로 응용 가능한 형태이다.

도 11은 캡슐화되는 물질을 dsDNA로 채우고 SYBR Green 용액으로 dsDNA 유무를 녹색의 형광 발광을 통해 정성적으로 감지한 것이다.

도 12는 캡슐화되는 물질을 McCoy's 5A 배지로 채우고 산성의 아세트산 용액 내에서 pH 변화를 색 변화를 통해 정성적으로 감지한 것이다.

도 13은 캡슐화되는 물질을 L-15 배지로 채우고 밀폐된 공간에서 이산화탄소 농도의 증가를 색 변화를 통해 정성적으로 감지한 것이다.

도 14는 캡슐화되는 물질을 다양한 농도의 dsDNA로 채우고 SYBR Green 용액으로 dsDNA 농도를 녹색형광 발광 정도를 통해 정량적으로 감지한 것이다.

도 15는 캡슐화되는 물질을 다양한 농도의 가용성 전분으로 채우고 Lugol's iodine 용액으로 가용성 전분 농도를 녹색형광 발광 정도를 통해 정량적으로 감지한 것이다.

도 16은 PDMS 캡슐 내에 존재하는 물의 증발에 따른 PDMS 윗 막의 접힘을 광학 현미경으로 관찰한 결과이다.

도 17은 물 표면에 퍼져있는 가교결합이 이뤄지지 않은 PDMS에 물방울을 투하하여 캡슐형성 및 캡슐의 윗막 접힘 현상을 형광 용액으로 확인한 결과이다.

도 18은 가교결합이 이뤄지지 않은 PDMS에 물방울을 투하하여 형성된 캡슐의 캡슐 내 용매의 증발에 따른 용질의 결정화 및 용질의 재수화 과정을 육안으로 관찰한 결과이다.

도 19는 물 표면에 퍼져있는 가교결합이 이뤄지지 않은 PDMS에 물방울을 투하하여 형성된 캡슐의 캡슐 내 용매의 증발에 따른 용질의 결정화 및 용질의 재수화 과정을 fluorescence sodium salt의 형광 발광으로 관찰한 결과이다.

도 20은 PDMS 캡슐 내외부의 삼투농도 차이에 의한 외부 용매의 투과도를 캡슐내부의 자당의 농도차이로 알아본 실험 결과이다.

도 21은 PDMS 캡슐 윗막의 접힘 현상과 PDMS 캡슐의 팽윤에 의한 캡슐 내부 물질의 용출 현상(좌-PDMS 윗막이 접히지 않은 캡슐, 우-PDMS 윗막이 접힌 캡슐)이다.

도 22는 가교결합이 이뤄지지 않은 PDMS에 물을 근접한 위치에 연속으로 투하한 경우 격리된 형태의 캡슐 어레이가 만들어진 모습이다.

도 23은 가교결합이 이뤄지지 않은 PDMS를 이용한 PDMS 캡슐 어레이 제작 모식도이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0012] 본 발명의 일 관점은 고분자 막 캡슐의 제조방법을 제공한다. 보다 구체적으로 두 가지 이상의 물질이 가지는 밀도 및 표면장력의 차이를 이용하여 고분자 막 캡슐을 제조하는 것으로 (a) 고체 또는 액체표면 위에 중합이나 가교(cross-linking)결합 또는 자기조립(self-assembly)이 가능한 물질 또는 이를 함유하고 있는 용액으로 고분자 층을 형성하는 단계; (b) 상기 고분자 층 위에 액체방울을 투하하여 액체방울의 계면 위로 막을 형성시키는 단계; 및 (c) 상기 중합이나 가교(cross-linking)결합 또는 자기조립(self-assembly)이 가능한 물질을 가교 결합시키는 단계; 를 포함하는 고분자 막 캡슐의 제조방법을 제공한다.
- [0013] 상기 (a)의 고체 또는 액체는 중합이나 가교 결합 또는 자기조립(self-assembly)이 가능한 물질 또는 이를 함유하고 있는 용액보다 밀도가 더 높은 것을 포함할 수 있다.
- [0014] 상기 고체로는 이에 제한되지 않으나 기판일 수 있으며, 상기 액체로는 물일 수 있다. 본 발명의 일 실시예에서는 기판 또는 물을 사용하였다. 본 발명에서, 기판의 재질은 통상적으로 유리, 석영(quartz), 알루미늄(Al2O3), 무기물 (예: 실리카(SiO2), 실리콘나이트라이드(Si3N4) 등), 금속물(예: 금, 은, 동, 철, 백금, 텅스텐 코발트 등), 고분자 (예: 셀룰로스, 전분, PDMS, PE(polyethylene), PLA(polylactate), PCL(polycaprolactone), PC(polycarbonate) 등) 중 선택 되는 어느 하나를 사용할 수 있다.
- [0015] 상기 (a)의 중합이나 가교(cross-linking)결합 또는 자기조립(self-assembly)이 가능한 물질은 폴리디메틸실록산 (polydimethylsiloxane, PDMS), 아크릴 레이트(acrylate), 스티렌(styrene), 에틸렌(ethylene), 락테이트(lactate) 또는 폴리에틸렌 글리콜-폴리스티렌(polyethylene glycol-polystyrene)과 같은 블록 공중합체일 수 있다. 본 발명의 일 실시예에서는 PDMS를 사용하였다.
- [0016] 상기 PDMS는 일반적으로 소프트리소그래피(soft lithography)에서 사용된다. PDMS는 넓은 고체 표면에 안정적으로 점착할 수 있으며 평탄하지 않은 표면에서도 동일하게 적용될 수 있다. 표면자유에너지가 낮아서 다른 폴리머를 몰딩할때 점착 현상이 잘 일어나지 않아 성형 가공성도 좋다. PDMS는 균일하고 등방성의 물질로 광학 장비를 만드는데 사용될 수 있다. PDMS는 내구성이 강한 탄성체로 구조적 마모가 쉽게 일어나지 않는 장점을 가지고 있다. 또한 PDMS는 플라즈마 처리 등을 통해 표면의 작용기를 개선할 수 있다.
- [0017] 다음의 표는 PDMS로 이루어진 고분자막을 통한 기체 분자 혹은 물증기의 투과성을 나타내고 있다.

표 1

	P(O ₂) [Barrer]	P(N ₂) [Barrer]	P(CO ₂) [Barrer]	P(H ₂ O _{vapor}) [Barrer]	H ₂ O Absorption[%]
PDMS	400-800	200-400	2500-3800	32000	0.2

[0019] 폴리머 막의 가스 투과계수(P)는 $P = q \cdot t / A \cdot \Delta p$ 로 나타내어진다. 폴리머 막을 경계로 한 기체의 부분압력구배 (partial pressure gradient, Δp)하에서 폴리머 막의 두께(t)와 면적(A)에 대한 가스의 단위시간당 질량속 (mass flux, q)이 투과도를 구하는데 고려된다.

[0020] 상기 (a)의 용액의 용매로는 hexan, toluene, ethanol, methanol, 물 또는 클로로포름을 포함할 수 있으며, 본 발명에서는 hexan일 수 있고, hexan을 사용한 경우 PDMS의 mobility를 증가시킬 수 있으며, 짧은 시간 내에 제한된 부피의 용액을 제한된 면적에 균일한 두께로 만들 수 있다는 장점이 있다. 또한, 자발적 윗막 형성에 있어서도 용매의 증발로 인해 고분자의 윗막 형성을 도와줄 수 있다.

[0021] 상기 (b)의 액체는 (a)의 용액 내의 용매보다 높은 밀도 및 표면장력을 가지고 있는 것을 포함할 수 있으며, 이

는 액체방울을 투하시켰을 때, 방울 형태로 용액으로 가라 앉을 수 있기 때문이다. 본 발명의 일실시예에서는 액체로서 물을 사용하였다.

[0022] 본 발명은 두 가지 이상의 물질이 가지는 밀도 및 표면장력의 차이를 이용하는 것으로서, 중합이나 가교(cross-linking)결합 또는 자기조립(self-assembly)이 가능한 물질 또는 이를 함유한 용액, 액체 및 공기간의 표면 장력이 고려된 퍼짐 계수의 값이 양인 경우, 중합이나 가교 결합 또는 자기조립(self-assembly)이 가능한 물질을 함유하고 있는 용액표면으로 액체방울의 퍼짐(spreading) 현상이 일어나게 되고, 퍼짐 계수의 값이 음인 경우, 발수(dewettig) 되는 형태로 방울을 이루게 된다. 즉, 본 발명에서는 중합이나 가교(cross-linking)결합 또는 자기조립(self-assembly)이 가능한 물질을 함유한 용액, 액체 및 공기간의 퍼짐 계수의 값은 음이 되어, 액체방울은 중합이나 가교(cross-linking)결합 또는 자기조립(self-assembly)이 가능한 물질을 함유한 용액 내에서 퍼짐 현상이 없이 발수되는 형태로 방울을 형성하게 되며, 상기 용액과 밀도 차에 의해 액체방울이 용액의 표면으로부터 자연스럽게 밀로 가라 앉게 된다.

[0023] 본 명세서에서 용어 “가교(cross-link)”는 하나의 중합체를 다른 중합체와 공유결합을 통하여 연결하는 결합을 말한다. 가교는 열, 빛 또는 저자선의 에너지를 이용하여 고분자 물질 등의 성분을 망상구조로 하여 응집력, 내열성, 내용제성을 향상시키는 데에 이용된다. 화학적 가교는 마이크로 입자의 형상을 유지시키고 마이크로 입자의 기공 구조가 외부자극에 의해 가역적으로(reversibly) 변환되도록 한다. 가역구조는 마이크로 입자로 하여금 조절 가능하도록 약물을 전달하는 것뿐 아니라 세포를 지지하는 것도 가능하게 한다. 본 발명에서는 상기 중합이나 가교(cross-linking)결합이 가능한 물질의 가교결합은 외부 조건의 변화에 의해 유도될 수 있으며, 열 또는 빛을 처리함으로써 외부 조건의 변화를 줄 수 있다.

[0024] 본 명세서에서 용어 “자기조립(self-assembly)”은 고분자가 적당한 조건에서 스스로 고차구조를 형성하는 현상이다. 구조형성이 자발적으로 진행되는 것은 해당 고분자 단위체 간에 특이적 상호작용에 기인하며 형성되는 고차 구조는 열역학적으로 에너지 수준이 낮은 상태가 된다. 예를 들면 PEO-PS(polyethyleneoxide-polystyrene)과 같이 양친매성 특성을 가지고 있는 블록공중합체는 적당한 조건에서 구형(spherical)이나 실린더 형태(cylindrical)의 구조를 형성하게 된다. 막을 형성함에 있어서 이러한 자기조립 과정을 도입 함으로서 막의 투과율이나 선택적 투과성을 조절할 수 있다.

[0025] 본 발명의 일실시예에서는 가교결합이 이뤄지지 않은 PDMS 표면에 투하된 물은 물방울 형태를 이루게 되고, 액상의 PDMS로 캡슐화되었다. 즉, 이는 PDMS 또는 이를 함유한 용액, 물 및 기체간에 존재하는 표면장력 및 물과 PDMS간 밀도 차에 의해서 설명될 수 있다. 상온 상압에서 PDMS의 밀도는 923 kg/m^3 이며 물의 밀도는 995 kg/m^3 이다.

[0026] 또한, 액체 방울의 계면 위로 자발적인 막의 형성은 중합이나 가교(cross-linking)결합 또는 자기조립(self-assembly)이 가능한 물질의 부피 변화에 따른 상기 물질 또는 이를 함유하고 있는 용액의 고분자 층의 두께를 변화시킬 수 있고, 투하하는 액체방울의 부피간의 상호적인 관계에 영향을 받을 수 있다. 본 발명의 일실시예에서는 (a)의 고분자 층의 두께는 $0.45 \sim 2.42 \text{ mm}$ 이며, 상기 (b)의 액체 방울의 부피는 $2 \sim 30 \mu\text{l}$ 인 것을 포함할 수 있다. 즉, 이 경우에 액체 방울의 계면 위로 자발적인 막이 형성될 수 있다.

[0027] 또한, 액체 방울의 계면 위에 형성된 막의 투과도는 중합이나 가교결합 또는 자기조립(self-assembly)이 가능한 물질의 비율이나 중합 정도를 이용하여 조절할 수 있다. 본 발명의 일실시예에서는 중합이나 가교결합 또는 자기조립(self-assembly)이 가능한 물질로서 PDMS를 사용하였다.

[0028] 상기 PDMS의 조성은 탄성중합체와 가교제의 비율을 5:1~20:1로 사용할 수 있고, 가교제의 비율이 높은 경우, 동일 가교결합 반응시간에서 가교제의 비율이 낮은 경우에 비해 상대적으로 견고한 막을 형성할 수 있으며, 반대로 가교제의 비율이 낮은 경우, 동일 가교결합 반응시간에서 가교제의 비율이 높은 경우에 비해 상대적으로 인장도(막이 늘어남)가 큰 막을 형성할 수 있다.

[0029] 상기 (b)의 액체방울은 진단용 소재, 치료용 소재 또는 반응시약을 함유할 수 있으며, 기타 첨가제를 더 함유할 수 있다.

[0030] 상기 진단용 소재 또는 치료용 소재로는 항체, 형광물질, 마이크로 또는 나노 입자, 분석용 시약, 효소, 지시약 또는 약물일 수 있으며, 상기 약물은 저분자 약물, 단백질, 펩타이드, RNA, DNA를 포함하는 핵산 또는 변형 핵산계열, PNA, 합성신약, 백신, 면역 조절제, 및 난용성 약물로 구성된 군으로부터 선택된 어느 하나인 것이 바람직하나 이에 한정되지 않는다.

- [0031] 상기 첨가제란 이에 제한되지 않으나, 액체 방울의 점도를 높이는 물질, 액체 방울 내의 액체의 증발을 지연시킬 수 있는 물질(예: 히알루론, 글리세롤) 또는 캡슐형태를 유지시킬 수 있는 물질(예: PMMA(poly methyl methacrylate), PAA(polyacryl amide), PEO(polyethyleneoxide))을 말한다. 구체적으로 점증제, 완충제, 삼투농도조절제, 하이드로젤과 같은 보습제, 금속, 무기물, 유기물의 마이크로/나노입자 일 수 있다.
- [0032] 또한, 본 발명에 의한 고분자 막 캡슐은 반응에 필요한 다양한 조성의 물질들을 안정한 형태로 보존할 수 있고, 진단 또는 치료용 소재를 포집하여 약물전달 시스템으로서 최적의 성능을 발휘할 수 있으며, 표적인지 약물전달 시스템이나 바이오센서 분야에서의 활용도를 크게 향상시킬 수 있다.
- [0033] 상기 약물전달시스템(Drug Delivery System, DDS) 이란 기존 의약품의 부작용을 최소화하고 효능 및 효과를 극대화시켜 필요한 양의 약물을 효율적으로 전달할 수 있도록 하는 의학 기술을 말한다. 이처럼 DDS 기술 개발에서 환자와 소비자의 수요에 맞춰 필요한 양을, 필요한 시기에, 필요한 위치에 투여할 수 있는 맞춤형 약물전달 재료의 개발 기관 위에 다양한 제작조건을 갖는 마이크로 어레이가 구현될 수도 있다.
- [0034] 또한, 본 발명에 의한 고분자 막 캡슐은 바이오 센서로 사용될 수 있으며, 상기 센서는 기존의 형광 표식인자 또는 비환경 친화적인 동위원소를 이용한 막 캡슐은 분석기로 사용될 수 있으며, 이는 상기 캡슐 내 반응에 필요한 다 센서를 대체 또는 보완할 수 있는 장점을 가진다. 따라서, 의료용 센서, 환경오염물질 검출, 신약 후보물질 분석, 식중독균의 검출 등 다양한 응용 가능성을 가지고 있다.
- [0035] 또한, 본 발명에 의한 고분자 양한 조성의 물질을 필요시 시료 및 검체에 노출시켜 원하는 반응을 유도하는 다중분석시스템으로 사용될 수 있다.
- [0036] 또한, 본 발명에 의한 고분자 막 캡슐은 반응기로 사용될 수 있으며, 특히 간단하게 어레이형의 마이크로 반응기를 제작할 수 있으며, 본 반응기는 반응에 필요한 다양한 조성의 물질들을 안정한 형태로 보존할 수 있다.
- [0037] 이하, 본 발명의 이해를 돕기 위하여 실시예를 들어 상세하게 설명하기로 한다. 다만 하기의 실시예는 본 발명의 내용을 예시하는 것일 뿐 본 발명의 범위가 하기 실시예에 한정되는 것은 아니다. 본 발명의 실시예는 당업계에서 평균적인 지식을 가진 자에게 본 발명을 보다 완전하게 설명하기 위해 제공되는 것이다.
- [0038] <실시예>
- [0039] 1. 실험 방법 및 결과
- [0040] (1) 가교결합이 이뤄지지 않은 PDMS와 물이 혼합되지 않는 특성을 이용한 캡슐형성
- [0041] 1)가교결합이 이뤄지지 않은 PDMS에 물방울을 투하하여 캡슐형성
- [0042] 사용한 PDMS의 조성은 탄성중합체(elastomer)와 가교제(cross-linker)를 10:1의 비율로 혼합한 것을 사용하였다. 고체기판에 가교결합이 이뤄지지 않은 PDMS를 일정한 두께로 형성시켜주었다. 그리고 물을 일정 부피로 PDMS 표면에 투하하여 물방울을 형성시켰다. 이때 PDMS, 물 및 공기간의 표면장력이 고려된 퍼짐계수는-84.8 mN/m 으로 음의 값을 가지므로 PDMS 표면위에 투하된 물이 PDMS 표면위에서 퍼지지 않고 발수되는 형태로 물방울을 형성하게 되었다. 그리고 물과 PDMS의 밀도차에 의해서 물방울이 PDMS의 표면으로부터 자연스럽게 밀려서 가라 앉았다. 또한 기체상에 노출되어 있는 물은 PDMS의 자발적인 막 형성에 의해서 캡슐화되었다(도 1).
- [0043] 2)물 표면에 퍼져있는 가교결합이 이뤄지지 않은 PDMS에 물방울을 투하하여 캡슐형성
- [0044] 사용한 PDMS의 조성은 탄성중합체(elastomer)와 가교제(cross-linker)를 10:1의 비율로 혼합한 것을 사용하였다. 물 표면에 가교결합이 이뤄지지 않은 PDMS를 투하하면 PDMS는 물 표면에서 자연스럽게 퍼졌다. 이것은 물, PDMS 및 공기간의 표면장력이 고려된 퍼짐계수가 15.2 mN/m 으로 양의 값을 가지게 때문이다. 물 표면에서 퍼진 PDMS에 물을 투하하면 PDMS, 물 및 공기간의 표면장력으로 물방울을 형성하였고, 밀도가 큰 물방울을 밀려서 가라 앉았다. 또한 PDMS의 자발적 막 형성에 의해 물방울은 캡슐화되었다(도 2).
- [0045] (2) PDMS와 물을 사용해 만들어진 PDMS 캡슐 형성 여부 확인 및 두께 측정

[0046] 1)가교결합이 이뤄지지 않은 PDMS에 물방울을 투하하여 캡슐형성 여부 확인

[0047] $\pi \times (43\text{mm})^2$ 의 표면적을 가지는 기관에 각기 다른 부피의 가교결합이 이뤄지지 않은 PDMS (5, 10, 15ml)로 polymer 층을 형성시켜주었다. 그리고 물 부피를 각기 2, 5, 10 및 20 ul를 투하하여 물방울 형태를 이루었다. PDMS의 자발적 막 형성이 이뤄진 뒤 열처리에 의해 가교결합을 유도하고 물방울이 캡슐화되었는지 여부를 확인하였다. 가교결합을 유도하기 위해서 75℃ 드라이오븐에서 25분간 처리하였다(도 3).

[0048] 사용한 PDMS의 부피가 커지는 경우 (10, 15ml), 동일한 물 부피(2, 5 ul)에서 자발적 막이 형성되지 않고 가교결합이 이루어진 뒤 트인 구멍이 형성됨을 확인할 수 있었다. 이는 PDMS의 자발적 막 형성을 유도하기 위해서는 물방울이 완전한 구형을 유지하고 있는 경우보다는 타원형을 이루는 경우가 PDMS가 물방울을 타고 올라가 막을 형성하기 유리하다는 것을 의미한다. 즉, PDMS의 부피변화에 따라 변하는 PDMS의 전체 두께와 투하하는 물의 부피간의 상호적인 관계가 PDMS의 자발적 막 형성에 영향을 주는 것이다. 하기 표 1은 사용한 PDMS 부피와 물 부피에 따른 PDMS의 자발적 막 형성 부와 관련된 것이다.

표 2

PDMS 부피	만들어진 PDMS의 두께	투하한 물 부피에 따른 자발적 PDMS 막 형성 여부			
		2 ul	5 ul	10 ul	20 ul
5 ml	0.45 mm	O	O	O	O
10 ml	1.64 mm	X	O	O	O
15 ml	2.42 mm	X	X	O	O

[0049]

[0050] 2)가교결합이 이뤄지지 않은 PDMS에 물방울을 투하하여 형성된 캡슐의 막 두께 측정

[0051] $\pi \times (43\text{mm})^2$ 의 표면적을 가지는 기관에 각기 다른 부피의 가교결합이 이뤄지지 않은 PDMS (5, 10, 15ml)로 polymer 층을 형성시켜주었다. 물 부피를 각기 10, 20, 그리고 30 ul를 투하하여 물방울 형태를 이루게 하였다 (도 5). PDMS의 자발적 막 형성이 이루어진 뒤 열처리에 의해 가교결합을 유도하고 물방울이 캡슐화되었는지 여부를 확인하였다. 가교결합을 유도하기 위해서 75℃ 드라이오븐에서 25분간 처리하였다. 만들어진 캡슐의 아랫면과 윗면의 PDMS의 막의 두께를 광학현미경(도 6, 7) 및 주사전자현미경(SEM)(도 8, 9)을 이용하여 측정하였다.

[0052] 광학현미경 관찰 결과에서 윗막에 만들어진 PDMS의 두께는 균일하지만, 아랫막에 만들어진 PDMS막의 두께는 가운데 부분이 가장 두껍고 가장자리는 얇게 형성됨을 알 수 있었다. 윗막의 두께는 9 um 정도이며, 아랫막의 두께는 10~30 um 정도로 면의 위치에 따라 다르게 형성되었다.

[0053] 주사전자현미경(SEM)을 통해 확인한 결과에서도 아랫막에 만들어지는 PDMS의 두께는 막의 가운데 부분이 가장 두꺼운 20 um 였으며, 면의 가장자리는 10 um로 확인되었다. 윗막의 두께는 5~ 10 um 로 확인되었다.

[0054] (3) PDMS 캡슐을 센서로 응용

[0055] 1)PDMS 캡슐을 센서로 응용 가능한 형태

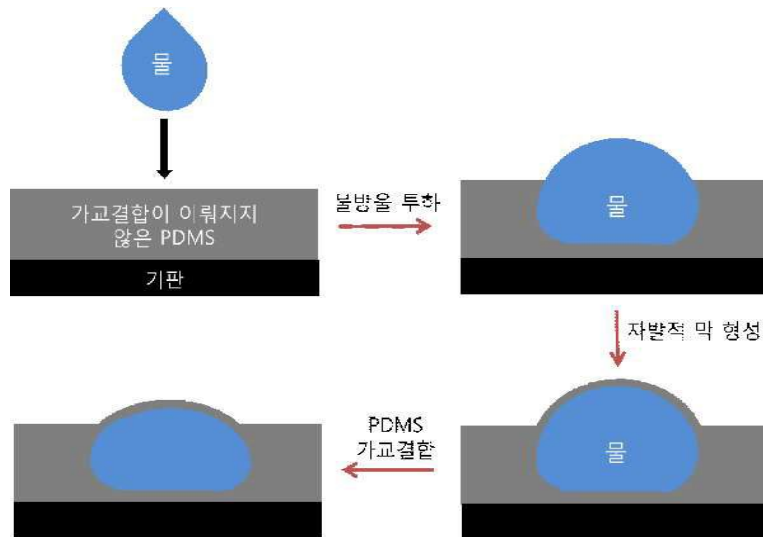
[0056] PDMS 캡슐을 만들 때 캡슐 안에 들어가는 물질을 달리 함으로써 크게 두 가지 형태의 센서로 응용하였다. 먼저, 분석물질이 포함된 용액을 PDMS로 캡슐화 하고 이것을 지시물질이 포함된 용액 환경에서 일어나는 변화로 분석물질을 감지하였다(타입 A). 반대로 지시물질이 포함된 용액을 PDMS로 캡슐화하고 이것을 분석물질이 포함된 환경에서 일어나는 변화로 분석물질을 감지하였다(타입 B). 분석물질의 감지는 형광발광, 가시광역대의 색 변화 등으로 식별하였다(도 10).

- [0057] 2)PDMS 캡슐을 이용한 정성적 감지
- [0058] PDMS 캡슐을 응용한 센서 타입A의 예시로 dsDNA가 캡슐화 되어있는 PDMS 캡슐을 만들었다. 그리고 그 캡슐을 dsDNA를 선택적으로 염색할 수 있는 SYBR Green이 포함되어 있는 용액에 넣었다. 이때 dsDNA가 비포함된 캡슐은 SYBR Green이 캡슐 안으로 침투하더라도 염색할 물질인 dsDNA가 없으므로 UV 조사 하에서도 녹색형광이 나타나지 않지만, dsDNA가 포함된 캡슐은 캡슐 내부로 침투한 SYBR Green이 dsDNA를 선택적으로 염색하기 때문에 UV 조사를 통해 녹색형광을 띄었다. 또한, 캡슐화되어 있는 dsDNA가 PDMS의 가교 결합하는 과정을 거쳐도 안정적으로 캡슐 내부에 존재한다는 것을 이 실험을 통해서 확인할 수 있었다(도 11).
- [0059] PDMS 캡슐을 응용한 센서 타입B의 예시로 pH 변화에 따라 색 변화가 일어나는 물질인 phenol red가 함유된 배지를 캡슐화하여 용액내의 산성화도를 정성적으로 감지할 수 있었다. 본 실험에서는 캡슐 속에 존재하는 배지용액의 성분이 PDMS 가교결합 후 증발되는 과정을 통해 캡슐이 링과 같은 형태를 띄는 캡슐을 이용하였다. 이는 자발적으로 형성된 윗막이 배지 속 수분이 증발되는 과정에서 아랫막에 부착되어 만들어진 형태로 판단되었다. 본 실험에서 pH 6.8~8.4 범위에서 색 변이를 일으켜 낮은 pH에서 노란색을 띄며, 높은 pH에서는 붉은색을 띄는 phenol red가 지시 물질로 이용되었다. 캡슐을 아세트산 용액에 넣었을 때 수 분 안에 노란색으로 변화는 것을 확인할 수 있었다(도 12).
- [0060] 또 다른 타입B 형태의 센서 응용 예시로 L (Leibovitz) -15 배지를 캡슐화하여 공기 중에 존재하는 이산화탄소를 정성적으로 감지 가능하다는 것을 실험적으로 확인하였다. L-15배지는 이산화탄소 농도에 민감하게 반응하여 색 변화가 일어난다. 이를 캡슐화하여 비커와 같이 밀폐된 공간 내에 위치시키고 산소를 산화시켜 이산화탄소 농도를 높여 주었다. 이때 산화를 통해 산소가 고갈되고 불꽃이 꺼진 뒤 비커 내에 존재하는 캡슐의 L-15배지 색이 노란색으로 변하는 것을 확인할 수 있었다. 하지만 비커 외부에 존재하는 캡슐의 L-15배지 색은 여전히 분홍색을 띄는 것을 통해 L-15 배지를 캡슐화하여 이산화탄소를 정성적으로 감지할 수 있음을 확인할 수 있었다(도 13).
- [0061] 3)PDMS 캡슐을 이용한 정량적 감지
- [0062] PDMS 캡슐을 응용한 센서 타입A의 예시로 다양한 농도의 dsDNA가 캡슐화 되어있는 PDMS 캡슐을 만들었다. 그리고 그 캡슐을 dsDNA를 선택적으로 염색할 수 있는 SYBR Green이 포함되어 있는 용액에 넣었다. 이때 캡슐화되어 있는 dsDNA의 농도에 의존적으로 발광하는 녹색형광의 강도가 달라짐을 확인할 수 있었다. 즉, 캡슐 내에 존재하는 분석물질의 농도를 지시용액으로 정량적 감지가 가능함을 실험적으로 입증하였다(도 14).
- [0063] 또 다른 타입A 형태의 센서 응용 예시로 다양한 농도의 가용성 전분을 캡슐화하여 PDMS 캡슐을 만들었다. 그리고 그 캡슐을 가용성 전분을 선택적으로 염색할 수 있는 요오드 용액에 넣었다. 이때 캡슐화되어 있는 가용성 전분의 농도에 의존적으로 보라색의 발색 강도가 달라짐을 확인할 수 있었다(도 15).
- [0064] **(4) 캡슐 용액의 증발에 따른 형성된 PDMS 윗막의 접힘 현상 및 내부 용질의 결정화**
- [0065] 1)캡슐 용액의 증발에 따른 PDMS 윗막의 접힘 현상
- [0066] PDMS 캡슐은 두 가지 방법으로 제작 가능하다. 첫 번째 방법은 고체 기판에 일정한 두께를 층을 이루고 있는 가교결합이 이뤄지지 않은 PDMS에 물방울을 투하하여 캡슐형성을 만들 수 있다. 두 번째 방법은 물 표면에서 퍼진 PDMS에 물을 투하하게 되면 PDMS와 물, 그리고 공기간의 표면장력으로 물방울을 형성하게 되고, 밀도가 큰 물방울을 밑으로 가라앉고 또한 PDMS의 자발적 막 형성에 의해 PDMS 캡슐을 형성할 수 있다.
- [0067] 상기 두 방법을 통해 PDMS 캡슐을 만들 수 있을 뿐 아니라, 캡슐 내부에 존재하는 용액의 증발정도에 따라 PDMS 윗막이 캡슐 구조 내부로 접히는 현상을 확인할 수 있었다. 첫 번째 방법에 의해 만들어진 캡슐의 윗막 접힘 현상은 광학현미경을 통해 확인할 수 있었으며(도 16), 두 번째 방법에 의해 만들어진 캡슐 윗막의 접힘 현상은 PDMS 막으로 에워싸인 형광 용액에 물방울을 얻어 형광 용액이 확산되지 않음을 확인함으로써 PDMS 윗막의 접힘을 알 수 있었다(도 17).

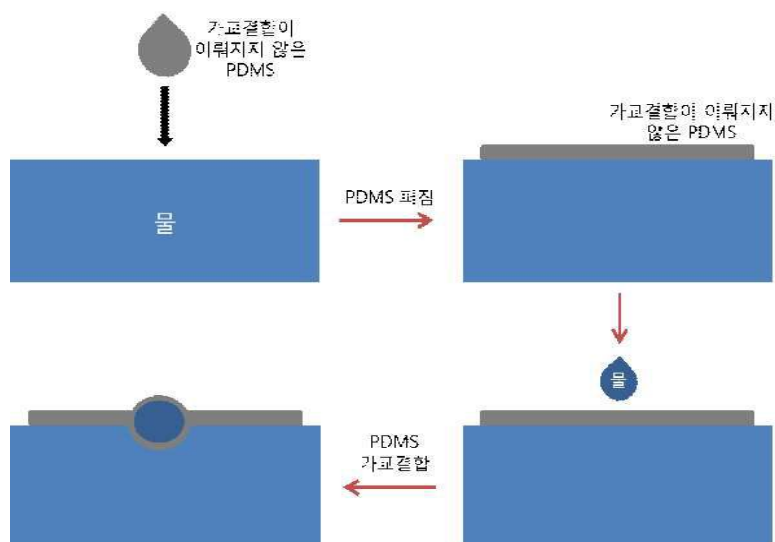
- [0068] 2)PDMS 캡슐 용액의 증발에 따른 내부 용질의 결정화 및 재수화
- [0069] PDMS 캡슐은 두 가지 방법으로 제작 가능하다. 첫 번째 방법은 고체 기관에 일정한 두께를 층을 이루고 있는 가교결합이 이뤄지지 않은 PDMS에 물방울을 투하하여 캡슐형성을 만들 수 있다. 두 번째 방법은 물 표면에서 퍼진 PDMS에 물을 투하하게 되면 PDMS와 물, 그리고 공기간의 표면장력으로 물방울을 형성하게 되고, 밀도가 큰 물방울을 밑으로 가라앉고 또한 PDMS의 자발적 막 형성에 의해 PDMS 캡슐을 형성할 수 있다.
- [0070] 두 가지 방법으로 제작된 PDMS 캡슐은 캡슐 내 용매의 증발 과정에 의해 PDMS 윗막의 접힘 현상이 발생하게 된다. 용매의 증발 과정이 지속되면 용매에 녹아있던 용질의 결정화가 현상이 일어나게 되는데, 결정화된 용질의 재수화는 물과 같은 용매를 PDMS 캡슐 외부에 접하게 함으로써 가능하다. 이와 같은 현상은 두 가지 방법으로 제작된 PDMS 캡슐에서 동일하게 관찰할 수 있었다. 용질인 fluorescence sodium slat는 결정 상태에서는 적색의 무형광 특성을 보이며, 용해된 경우 녹색의 형광 특성을 보인다. 즉, PDMS 캡슐 내에서 물에 의해 용해되어 있는 상태에서는 강한 녹색 형광을 나타내지만, 용매인 물이 증발한 경우 적색의 무형광 특성을 나타낸다. 이는 PDMS 캡슐 내에서 결정화된 용질을 PDMS 캡슐 외부에 용매를 접하게 함으로써 재수화 가능하다는 것을 실험을 통해 알 수 있었다.
- [0071] **(5)PDMS 캡슐 내외부간의 삼투 농도차에 의한 외부 용매의 투과도**
- [0072] 1)PDMS 캡슐 내부의 용질 농도차이에 의한 용매 투과도 차이
- [0073] PDMS 캡슐 내부의 용질 농도차이는 자당의 농도 차이로 정하였으며, 녹색의 형광물질인 fluorescence sodium slat는 동일 농도로 캡슐화하였다. 캡슐은 두 가지 농도의 자당에서 실험을 진행하였다. 각각 500 mM, 250 mM의 자당을 캡슐내부 물질로 하고 동일 농도의 형광 물질을 함께 캡슐화하였다. 그리고 만들어진 캡슐을 1 ml의 물이 들어있는 튜브에 넣고 시간에 따른 PDMS 캡슐의 팽윤 정도를 육안으로 관찰하였다(도 20).
- [0074] PDMS 캡슐의 팽윤은 시간이 지남에 따라 육안으로 식별이 가능한 정도로 차이를 나타내게 되었다. 결과를 보면 500 mM 의 자당이 캡슐화된 경우가 250mM 의 자당이 캡슐화된 경우보다 팽윤이 많이 되어 PDMS 막이 더 부풀어 오른 것을 육안으로 확인할 수 있었으며, 이는 캡슐 내외부의 삼투 농도차를 조절하여 외부 용매의 투과를 조절할 수 있음을 의미한다.
- [0075] 2)PDMS 캡슐 윗막의 접힘 현상과 PDMS 캡슐의 팽윤
- [0076] PDMS 캡슐을 동일 농도의 가용성 전분으로 캡슐화하여 만들고 PDMS 윗막이 접히지 않은 것과 윗막이 접힌 것을 준비하였다. 그리고 각각의 PDMS 캡슐을 요오드 용액에 넣어 일어나는 현상을 관찰해 보았다.
- [0077] PDMS 윗막이 접히지 않은 샘플은 요오드 용액의 침투로 인해 PDMS 막이 부풀어 오르고 중국에는 PDMS 막이 터져 캡슐 내 물질이 캡슐 밖으로 용출되는 현상을 볼 수 있었다. 그리고 PDMS 윗막이 접힌 샘플은 요오드 용액의 침투가 일어나 가용성 전분이 보라색으로 염색이 되지만 내부 물질이 용출되는 현상은 볼 수 없었다(도 21).
- [0078] 이처럼 본 발명에 의한 고분자 막 캡슐은 특정 기체 및 유체에 대해 투과성을 가지고 있어서, 캡슐의 양면에 존재하는 미세물질의 교통이 가능하며, 이를 통해 외부환경에 특이적으로 반응하거나 특정물질의 조절된 방출이 가능한 센서 및 감응형 방출 시스템 등으로의 응용이 가능하다.
- [0079] **<실시예 2> PDMS 캡슐 모델**
- [0080] **1.어레이 형태의 PDMS 캡슐**
- [0081] 가교결합이 이뤄지지 않은 PDMS 위에 물을 반복해서 투하한 경우, 각각의 물은 PDMS 위에서 융합되지 않고 PDMS로 인해 서로 구분된 상태로 존재하였다. 이것은 PDMS와 같은 성질을 가지는 폴리머를 사용하면 하나의 면 위에서 서로 구분된 캡슐을 어레이와 같은 형태로 제작 가능하다는 것을 의미한다.
- [0082] 실험을 통해서 PDMS 위에 물방울들을 융합되지 않고 서로 구분된 상태로 존재할 수 있음을 확인하였다.

도면

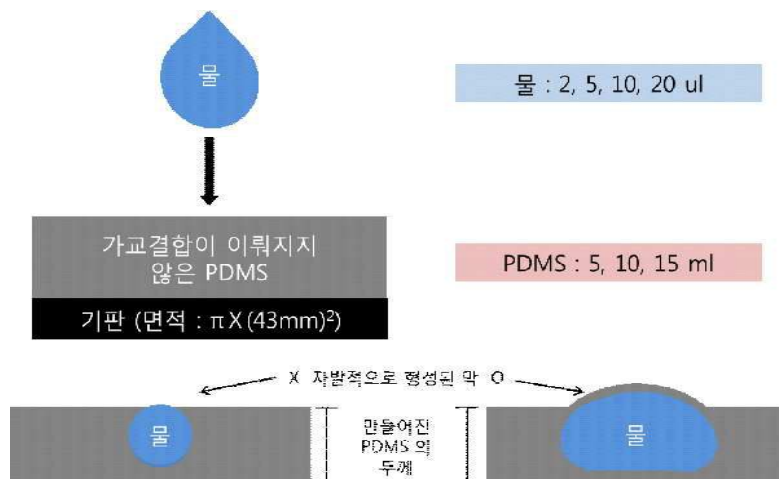
도면1



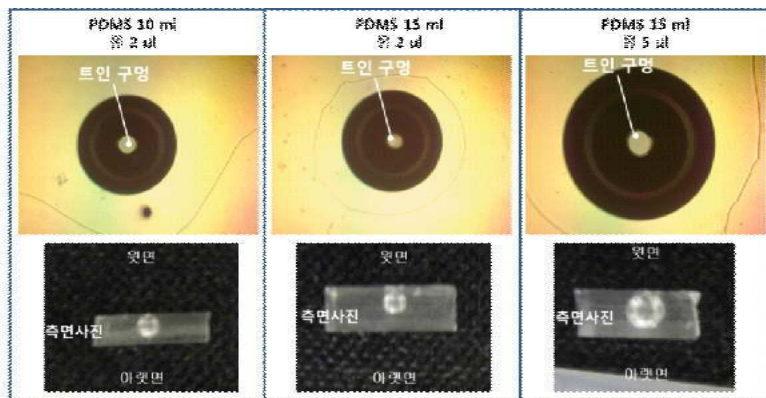
도면2



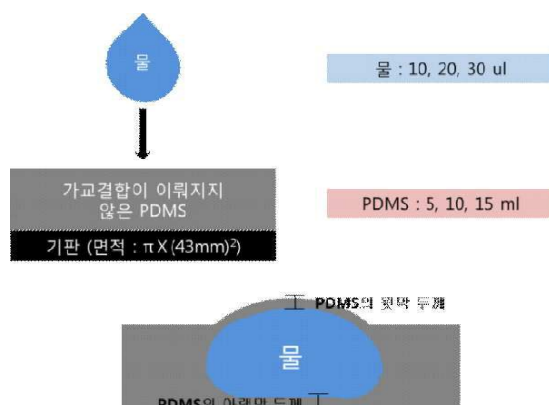
도면3



도면4



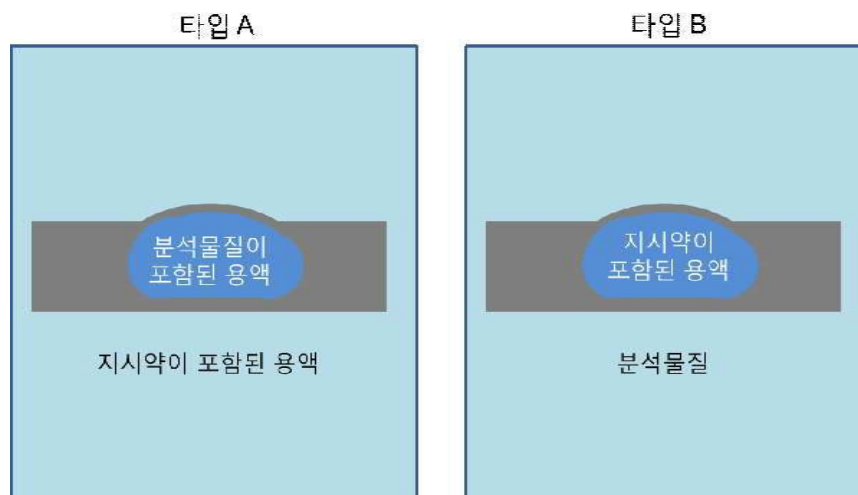
도면5



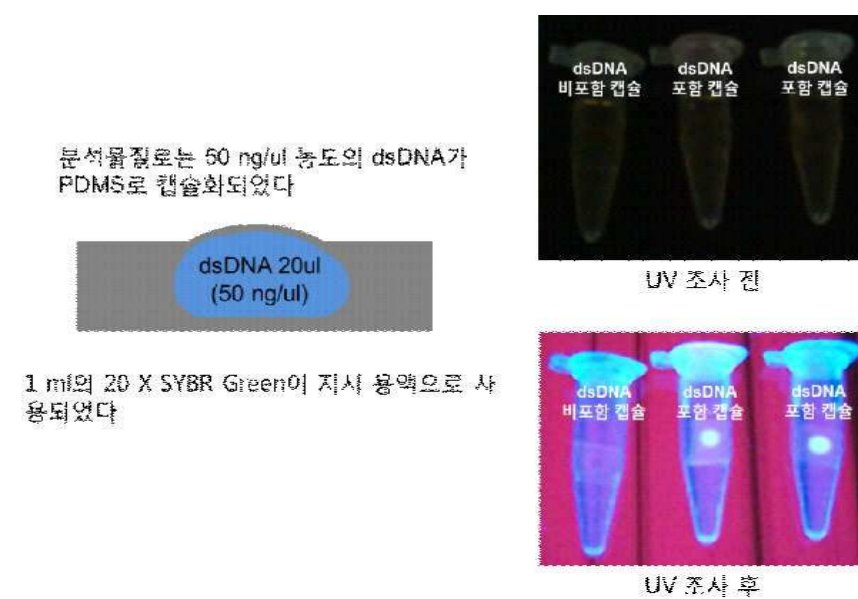
도면9



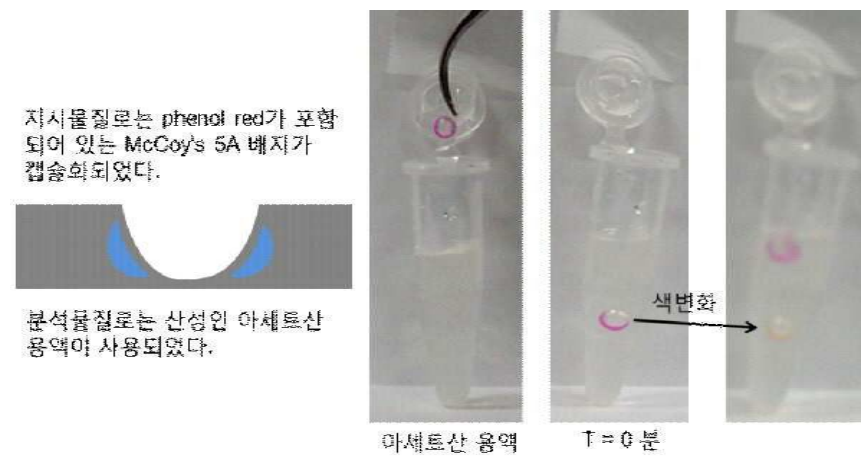
도면10



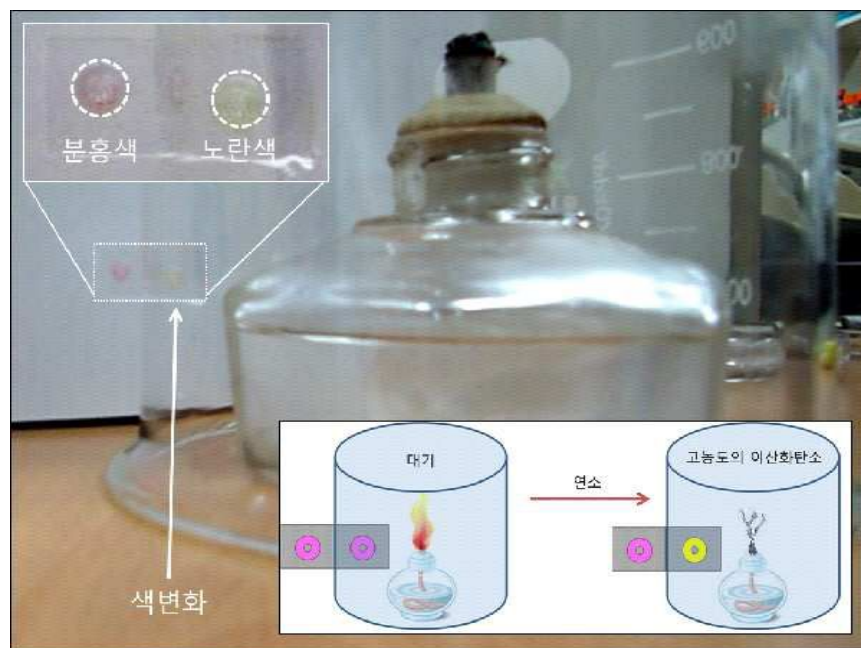
도면11



도면12



도면13



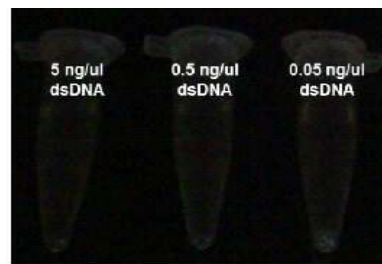
불꽃이 꺼진 후 1분 뒤 육안으로 식별가능한 색변화 유발됨

도면14

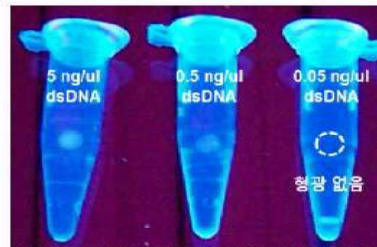
분석물질로는 다양한 농도의 dsDNA가 PDMS로 캡슐화되었다



1 ml의 20 X SYBR Green이 지시 용액으로 사용되었다



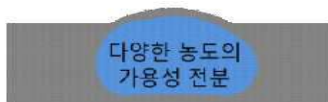
UV 조사 전



UV 조사 후

도면15

분석물질로는 다양한 농도의 가용성 전분이 PDMS로 캡슐화되었다



1 ml의 Lugol's iodine 용액이 지시 용액으로 사용되었다

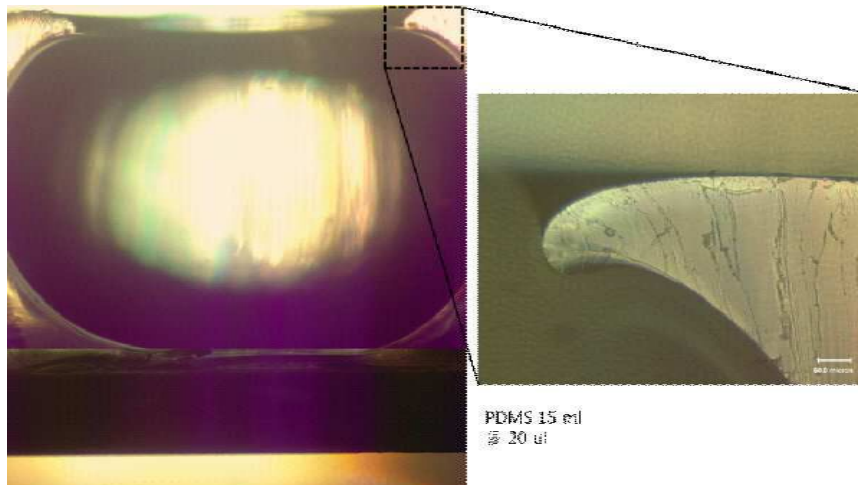


Lugol's 용액 첨가 전

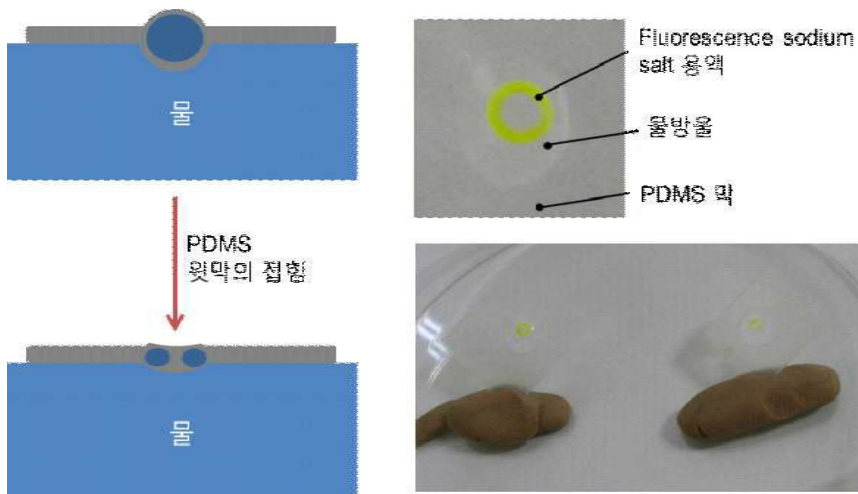


Lugol's 용액 첨가 후

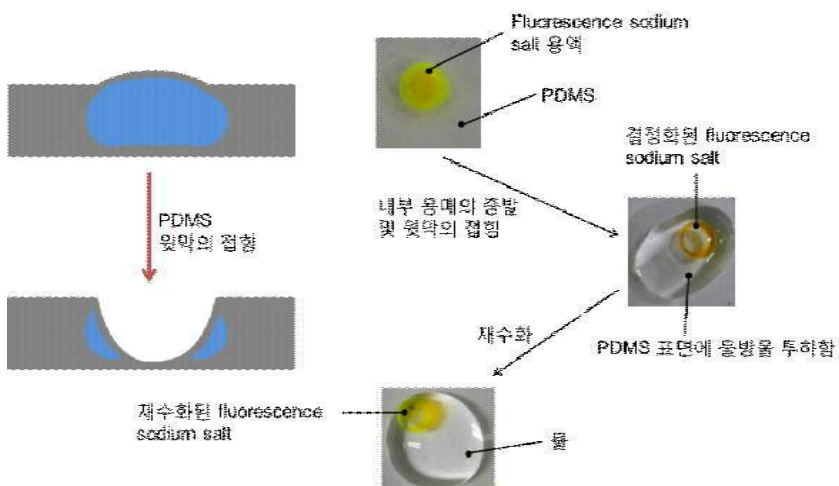
도면16



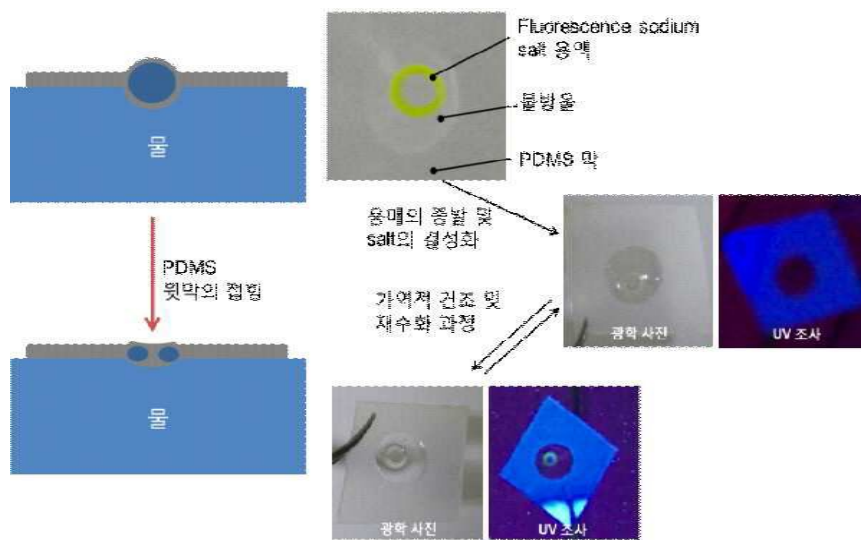
도면17



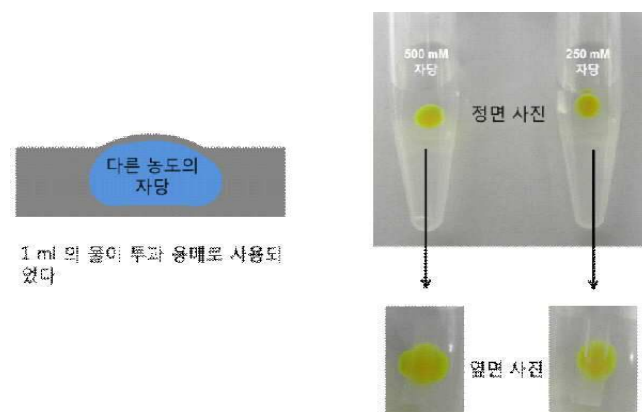
도면18



도면19



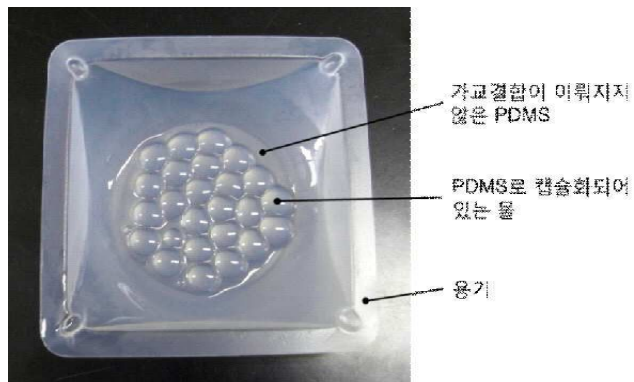
도면20



도면21



도면22



도면23

