



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2016년09월06일
(11) 등록번호 10-1654790
(24) 등록일자 2016년08월31일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C08J 3/12 (2006.01) B01J 13/14 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C08J 3/124 (2013.01)
B01J 13/14 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2015-0056364
(22) 출원일자 2015년04월22일
심사청구일자 2015년04월22일
(56) 선행기술조사문헌
KR1020120099164 A*
KR101408704 B1
KR1020110133843 A
Synthesis of Monodispersed Microspheres from
Laplace Pressure Induced Droplets in
Micromolds(Adv. Mater. 2012, 24, 5078-5082)*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
충남대학교산학협력단
대전광역시 유성구 대학로 99 (궁동, 충남대학교)
(72) 발명자
이창수
대전광역시 서구 둔산로 223, 6동 601호(둔산동,
청솔아파트)
강성민
대전광역시 동구 동서대로 1579 홍도아파트
104-1005
(74) 대리인
김원준

전체 청구항 수 : 총 8 항

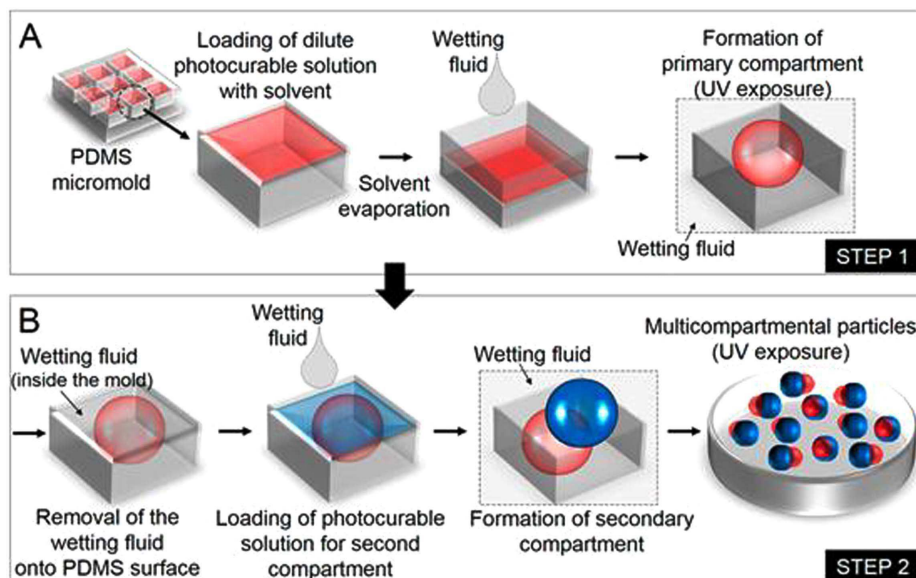
심사관 : 김은정

(54) 발명의 명칭 다중성분 마이크로입자의 제조방법

(57) 요약

본 발명은 다양한 3차원 구조를 갖는 단분산성 마이크로입자의 제조가 가능하도록 하는 복제몰드의 형상제어 방법 및 상기 복제몰드의 형상 개질에 의한 단분산성 마이크로입자의 제조방법에 관한 것으로, 보다 상세하게는 A) 소정의 형상과 크기를 갖는 마이크로몰드가 소정의 패턴으로 음각된 복제몰드의 마이크로몰드에 제1 고분자 모노(뒷면에 계속)

대표도 - 도1



머가 용해된 용액을 충전하는 단계; B) 상기 제1 고분자 모노머 용액 중 용매를 증발에 의해 제거하는 단계; C) 용매를 제거한 마이크로몰드에 복제몰드에 대한 제1 고분자 모노머의 접촉각이 150° 보다 큰 값을 갖도록하는 습윤액을 충전하여 제1 고분자 모노머 액적을 생성시킨 후 중합하여 제1성분의 마이크로입자를 제조하는 단계; D) 상기 마이크로몰드 내의 습윤액을 제거하고, 제2 고분자 모노머 용액을 충전하는 단계; 및 E) 마이크로몰드에 제2 고분자 모노머보다 복제몰드에 대한 제2 고분자 모노머의 접촉각이 150° 보다 큰 값을 갖도록하는 습윤액을 충전하여 제2 고분자 모노머 액적을 생성시킨 후 중합하여 제2성분의 마이크로입자를 제조하는 단계;를 포함하는 것을 특징으로 하는 다중성분 마이크로입자의 제조방법에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류

C08J 3/126 (2013.01)

공지예외적용 : 있음

명세서

청구범위

청구항 1

- A) 소정의 형상과 크기를 갖는 마이크로몰드가 소정의 패턴으로 음각된 복제몰드의 마이크로몰드에 제1 고분자 모노머가 용해된 용액을 충전하는 단계;
- B) 상기 제1 고분자 모노머 용액 중 용매를 증발에 의해 제거하는 단계;
- C) 용매를 제거한 마이크로몰드에 복제몰드에 대한 제1 고분자 모노머의 접촉각이 150° 보다 큰 값을 갖도록하는 습윤액을 충전하여 제1 고분자 모노머 액적을 생성시킨 후 중합하여 제1성분의 마이크로입자를 제조하는 단계;
- D) 제1성분의 마이크로입자와 융합하여 어콘(Acorn) 형태를 형성할 제2성분 마이크로 입자의 고분자 모노머로서, 하기 E) 단계의 습윤액 중 제1 고분자에 대한 제2 고분자 모노머의 접촉각이 목적하는 융합의 정도에 반비례하도록 제2 고분자 모노머를 선정하는 단계;
- E) 상기 마이크로몰드 내의 습윤액을 제거하고, D) 단계에서 선정된 제2 고분자 모노머 용액을 충전하는 단계; 및
- F) 마이크로몰드에 복제몰드에 대한 제2 고분자 모노머의 접촉각이 150° 보다 큰 값을 갖도록하는 습윤액을 충전하여 제2 고분자 모노머 액적을 생성시킨 후 중합하여 제2성분의 마이크로입자를 제조하는 단계;
- 를 포함하여 제조되는 것을 특징으로 하는 다중성분 마이크로입자의 제조방법.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

상기 마이크로몰드의 직경은 $1\mu\text{m}\sim 1000\mu\text{m}$ 인 것을 특징으로 하는 다중성분 마이크로입자의 제조방법.

청구항 3

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

상기 A) 단계의 용액 중 제1 고분자 모노머의 함량은 10~50 vol%인 것을 특징으로 하는 다중성분 마이크로입자의 제조방법.

청구항 4

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

상기 A) 단계에서 제1 고분자 모노머의 함량을 조절하는 것에 의해 제1성분 입자와 제2성분 입자의 부피 비를 조절하는 것을 특징으로 하는 다중성분 마이크로입자의 제조방법.

청구항 5

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

상기 C) 단계 및 F) 단계의 습윤액은 계면활성제를 포함하는 것을 특징으로 하는 다중성분 마이크로입자의 제조방법.

청구항 6

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

상기 마이크로몰드의 단면 형상, 종횡비 및 마이크로몰드의 깊이에 의해 C) 단계에서 생성되는 제1 고분자 입자의 수를 제어하는 것을 특징으로 하는 다중성분 마이크로입자의 제조방법.

청구항 7

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

상기 D) 단계의 제2 고분자 모노머는 중합시 제1 고분자 입자와 가교를 형성할 수 있는 것을 특징으로 하는 다중성분 마이크로입자의 제조방법.

청구항 8

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

코어-셸(Core-Shell) 구조의 마이크로입자의 생성을 위하여 상기 (D)단계에서 선택되는 제2 고분자 모노머는 상기 E) 단계의 습윤액 중 제1 고분자에 대한 제2 고분자 모노머의 접촉각이 0° 인 것을 특징으로 하는 다중성분 마이크로입자의 제조방법.

청구항 9

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 다양한 3차원 구조를 갖는 단분산성 마이크로입자의 제조가 가능하도록 하는 복제몰드의 형상제어 방법 및 상기 복제몰드의 형상 개질에 의한 단분산성 마이크로입자의 제조방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 마이크로입자는 작은 부피대비 넓은 표면적, 높은 기동성과 함께 입자의 크기, 모양, 표면전하, 내부 구조 등의 형상제어를 통해 여러 가지 변수를 제어하여 새로운 기능성을 부여할 수 있다는 특징을 갖고 있다. 이러한 특징은 바이오 산업의 크로마토그래피, 유동 세포분석을 위한 지지체, DNA와 단백질의 검출 및 분리와 같은 고속 대량 스크리닝과 면역분석법의 도구로써 높은 잠재력이 있다. 최근에는 입자 한 개에 한 가지 기능성만 갖는 기존 방식에서 벗어나 서로 상반되는 두 가지 기능성을 하나의 입자에서 구현할 수 있는 야누스 입자(Janus particle), 더욱 나아가 그 이상의 다양한 성질을 갖는 다중성분입자(multi compartmental particle)를 제조하는 연구가 활발하게 진행되고 있다.

[0003] 다중성분입자는 이미징, 촉매의 지지체, 약물전달체, 바이오센싱과 자기조립 등 많은 분야에서 그 사용이 증가하고 있다. 다중성분입자에 의하면 다양한 외부 환경 및 자극에 대하여 제어될 수 있는 방식으로 다수의 탑재물을 동시에 수용할 수 있다. 특히 서로 다른 크기의 성분을 갖는 다중성분입자는 복잡한 제형을 요하지 않으면서도 서방성 제제의 약물 운반체로서 유용하다. 상기와 같이 다양한 분야에 다중성분입자가 응용되기 위해서는 다중성분입자의 크기와 구조, 화학적인 특성 등을 원하는 방식으로 구현할 수 있으며 단순하고, 재현가능하며 경제적인 방법에 의해 대량생산이 가능한 제조방법의 개발이 필수적이다.

[0004] 미세 유체 관련 기술은 야누스 구조 또는 코어-셸 구조를 갖는 다중성분입자의 제조 방법으로 많은 관심을 받아왔다. 이들 방법은 미세 유체 장비 내에서 서로 혼화되지 않는 액체가 에멀전을 형성하거나 층류를 형성하는 것을 이용한 방식으로 구형 또는 비구형의 다중성분입자를 빠르게 생성할 수 있다는 특징이 있다. 그러나 값비

싼 장비가 필요하고, 유속과 같은 실험조건을 정밀하게 제어하여야 하며, 재료의 선정 역시 수력학적 또는 열역학적 인자에 의존적이어서 응용이 제한적이고 입자 형태의 제어 역시 제한적이라는 단점이 있다. 또한 EHD(electrohydrodynamic cojetting)에 의하여 3차원 구조를 갖는 다중성분입자의 제조가 가능하기는 하지만, 제조된 입자 크기의 분포가 고르지 못하고, 제한된 형태의 입자만을 제조할 수 있다는 단점이 있다.

[0005] Rolland 등(J. Amer. Chem. Soc 2005, 127, 10096-10100)은 마이크로몰드를 갖는 비젯음성 기관의 복제몰드에 서 마이크로입자를 제조하는 혁신적인 방법을 제안하였다. 상기 기법은 다양한 크기와 형상의 이차원 구조를 갖는 단분산성 입자를 매우 효과적으로 제조할 수 있으나, 3차원 구조의 제어에는 한계가 있었다. 본 발명자들은 음각패턴에 의존적이었던 종래 복제몰딩의 한계를 벗어나, 표면 및 계면에너지의 변화를 주는 화학적 처리법과 사용되는 복제몰드의 패턴 및 중형비의 조절 및 외부 자극에 의한 스트레칭 혹은 압축을 유도하는 물리적 처리에 의해 마이크로입자의 형상을 제어하는 방법에 대해 등록특허 10-1221332, 10-1399013, 10-1408704 등에 개시한 바 있다. Xia 등(Adv. Mater. 2001, 13, 267-271)은 제한된 복제몰드 내에서 미리 제조된 구체의 유도조립(guided-assembly)에 의한 3차원 콜로이드 구조를 바텀-업(bottom-up) 방식으로 제조하는 방법을 제시하였으나, 여전히 크기나 모양, 구획의 조절은 곤란하였다. 이에 단분산성의 다중성분입자의 크기와 모양, 구획의 제어가 가능한 방법에 의해 간단하고, 경제적인 방법으로 대량생산할 수 있는 방법의 개발이 요구된다.

선행기술문헌

특허문헌

[0006] (특허문헌 0001) 등록특허 10-1221332
(특허문헌 0002) 등록특허 10-1399013
(특허문헌 0003) 등록특허 10-1408704

비특허문헌

[0007] (비특허문헌 0001) J. Amer. Chem. Soc 2005, 127, 10096-10100
(비특허문헌 0002) Adv. Mater. 2001, 13, 267-271

발명의 내용

해결하려는 과제

[0008] 본 발명은 전술한 종래기술의 문제점을 해소하기 위하여, 단분산성의 다중성분입자를 크기와 모양, 구획의 제어가 가능한 방법에 의해 간단하고, 경제적인 방법으로 대량생산할 수 있는 방법을 제공하는 것을 목적으로 한다.

과제의 해결 수단

[0009] 전술한 목적을 달성하기 위한 본 발명은 A) 소정의 형상과 크기를 갖는 마이크로몰드가 소정의 패턴으로 음각된 복제몰드의 마이크로몰드에 제1 고분자 모노머가 용해된 용액을 충전하는 단계; 및 B) 상기 제1 고분자 모노머 용액 중 용매를 증발에 의해 제거하는 단계; C) 용매를 제거한 마이크로몰드에 복제몰드에 대한 제1 고분자 모노머의 접촉각이 150° 보다 큰 값을 갖도록 하는 습윤액을 충전하여 제1 고분자 모노머 액적을 생성시킨 후 중합하여 제1성분의 마이크로입자를 제조하는 단계; D) 상기 마이크로몰드 내의 습윤액을 제거하고, 제2 고분자 모노머 용액을 충전하는 단계; E) 마이크로몰드에 복제몰드에 대한 제2 고분자 모노머의 접촉각이 150° 보다 큰 값을 갖도록 하는 습윤액을 충전하여 제2 고분자 모노머 액적을 생성시킨 후 중합하여 제2성분의 마이크로입자를 제조하는 단계;를 포함하는 것을 특징으로 하는 다중성분 마이크로입자의 제조방법에 관한 것이다.

- [0010] 본 발명은 복제몰드 내에서 복제몰드에 대한 고분자 모노머의 젖음성을 습윤액(wetting solution)을 사용하여 조절하여 순차적으로 액적을 형성하고 중합하는 것에 의해 다중성분 마이크로입자를 제조하는 방법에 의한 것이다. 습윤액은 고분자 모노머에 비해 복제몰드와의 젖음성이 커서, 복제몰드에 대한 고분자 모노머의 접촉각을 증가시키는 것으로, 젖음성의 변화에 의한 표면장력, 모세관력 등의 변화에 의해 액적이 형성되는 것을 이용한 것이다. 접촉각 150° 는 초소수성(superhydrophobic)의 기준이 되는 값으로, 150° 이상이 되면 고분자 모노머 액적의 하부에 습윤액에 의한 포켓(pocket)이 형성된다. 접촉각이 180° 이면 완전한 구형의 액적을 형성하게 된다. 하기 실시예에서는 여러 가지 용매에 대한 구체적인 데이터를 제시하지는 않았으나 다양한 용매를 습윤액으로 비교한 결과, 접촉각이 150° 이상인 경우 액적의 형성이 효과적이었다. 접촉각이 150° 보다 작은 경우에는 표면에 곡물이 형성되기는 하였으나 액적 형성은 어려웠다.
- [0011] 하기에서는 보다 상세하게 각 단계를 설명한다.
- [0012] 상기 A) 단계는 통상의 마이크로입자의 제조에 사용되는 복제몰드에 젽 고분자 모노머가 용해된 용액을 충전하는 단계로, 복제몰드 중 마이크로몰드의 형상이나 패턴에는 제한을 받지 않는다. 충전 후 과량의 용액은 복제몰드를 단순히 기울이거나, 피펫 등을 사용하여 제거할 수 있다.
- [0013] 이때 상기 마이크로몰드의 직경은 $1\sim 1000\mu\text{m}$ 인 것이 바람직하다. 마이크로몰드의 직경이 너무 작으면, 마이크로몰드의 제작의 제작 시 정밀성이 더욱 크게 요구되므로 제작이 어렵다. 반면 마이크로몰드의 직경이 커지면 마이크로몰드의 제작은 용이하지만, 모세관력의 감소에 의해 액적 생성이 효과적이지 못하게 된다.
- [0014] 이때 상기 마이크로몰드의 깊이는 마이크로몰드 횡단면의 최장축 길이보다 짧은 것이 바람직하다. 마이크로몰드의 깊이가 너무 깊은 경우, 생성되는 액적의 반경에 비해 마이크로몰드 내에 충전되는 액의 부피가 너무 크기 때문에 액적 생성이 용이하지 못하다.
- [0015] 상기 제1 고분자 모노머는 중합이 가능한 것이라면 어떤 것이라도 사용이 가능하며, 중합의 형태에 의해 제한을 받지 않는다. 즉, 열중합, 광중합, 줄-겔 반응, 콜로이드 어셈블리 등 어떤 방법에 의해 중합되어도 무관하다. 중합 시 개시제나 가교제 등 첨가제가 필요한 경우 상기 고분자 모노머는 상기 첨가제를 포함할 수 있으며, 혹은 하기 습윤제에 첨가된 상태로 제공될 수 있다. 상기 제1 고분자 모노머 용액은 제1 고분자의 모노머와 함께 상기 첨가제 및/또는 제1성분 입자에 함유되기를 원하는 성분을 추가로 함유할 수 있다. 예를 들어 약물 전달체로 사용되는 경우 생리활성물질을 함유할 수 있다. 이때 상기 용액의 용매는 상기 고분자 모노머를 포함한 각 성분을 용해시킬 수 있으며, 다음 단계에서 증발에 의해 용이하게 제거할 수 있는 성질을 가진 것이라면 어떤 것이라도 사용할 수 있다.
- [0016] 상기 용액 중 제1 고분자 모노머의 함량은 $10\sim 50\text{ vol}\%$ 인 것이 바람직하다. 제1 고분자 모노머의 함량을 증가시킬수록 생성되는 다중성분 마이크로입자 중 제1성분의 부피 비가 증가하므로, 본 발명에서는 제1 고분자 모노머의 함량을 조절하는 것에 의해 간단하게 제1성분 입자와 제2성분 입자의 부피 비를 조절할 수 있다.
- [0017] 이후 B) 단계에서는 제1 고분자 모노머 용액 중 용매를 증발에 의해 제거할 수 있다. 용매의 증발은 상온에서 방치하는 것에 이루어질 수도 있으며, 증발 속도를 가속화하기 위하여 복제몰드에 열을 가하거나, 복제몰드를 진공상태에서 처리할 수 있다.
- [0018] B) 단계에서 용매가 제거되면, 마이크로몰드에 습윤액을 충전하여 제1 고분자 모노머 액적을 생성시킨 후 중합하여 제1성분의 마이크로입자를 제조한다. 습윤액에 계면활성제가 포함되는 경우 액적 생성 속도가 증가하였으나, 계면활성제의 존재가 필수적인 것은 아니었다.
- [0019] 습윤액을 첨가함에 따라 제1 고분자 모노머는 계면장력이 증가하며 가능한 한 계면에너지를 최소화하기 위하여 액적을 형성하게 된다. 이와 함께 마이크로몰드 내의 액적에는 $F = \gamma \cos \theta P$ (이때 γ =표면장력, θ =접촉각, P =액적과 접촉되는 마이크로몰드 길이)로 표시되는 모세관력이 작용한다. 표면장력만을 고려한다면 표면적을 최소로 하기 위하여 하나의 액적이 생성되어야 하지만, 마이크로몰드의 가장자리 영역에 작용하는 모세관력과의 경합에 의해 마이크로몰드의 단면 형상(즉, 예각을 이루는 변의 수) 및 그 종횡비와 깊이에 따라 모세관 분열(capillary division) 현상에 의해 액적이 여러개로 나뉘어져 다수의 액적이 생성될 수 있다. 따라서 본 발명에서는 이러한 성질을 이용하여 C) 단계에서 생성되는 제1 고분자 입자의 수를 제어할 수 있다.
- [0020] 제1 고분자 모노머의 액적이 안정적으로 생성되면, 고분자 모노머의 특성에 따라 적합한 방법에 의해 중합을 실시하여 제1 고분자 입자가 생성되도록 한다.

[0021] 제1 고분자 입자가 생성되면, D) 단계에서 마이크로몰드 내의 습윤액을 제거하고, 제2 고분자 모노머 용액을 충전한다. 이때 일부 습윤액이 남아있다고 하더라도 다음 단계의 반응에 미치는 영향은 미미하였다. 제2 고분자 모노머를 충전한 후 과량의 제2 고분자 모노머는 역시 복제몰드를 기울이거나 피펫 등을 이용하여 제거가 가능하였다. 이때 제2 고분자 모노머는 제1 고분자 모노머와 동일한 조성이거나 전혀 다른 조성일 수 있다. 또한 제2 고분자 모노머는 중합 시 그 자체가 이미 입자화된 제1 고분자와 가교를 형성할 수 있는 작용기를 포함하거나, 별도의 가교제를 포함하여 제1 고분자와 가교를 형성할 수 있는 것이 바람직하다. 이 경우 중합 시 형성되는 가교에 의해 제1성분 입자와 제2성분 입자가 화학적으로 결합하기 때문에 입자의 분리나 세척 과정에서 안정된 형태를 유지할 수 있다. 서로 가교를 형성할 수 있는 고분자 모노머나 가교제의 종류는 고분자에 관한 종래기술에서 확립되어 있는 기술이므로 구체적인 설명은 생략한다. 당업자라면 하기 실시예의 예시와 고분자에 관한 종래기술을 참작하여 복제몰드의 재질에 따라 적절한 고분자 모노머 및 가교제를 선택하여 사용할 수 있을 것이다.

[0022] 제2 고분자 모노머가 충전되면 마이크로몰드에 제2 고분자 모노머보다 복제몰드에 대한 제2 고분자 모노머의 접촉각이 150° 보다 큰 값을 갖도록 하는 습윤액을 충전하여 제2 고분자 모노머 액적을 생성시킨 후 중합하여 제2 성분의 마이크로입자를 제조한다.

[0023] 이때 습윤액 중 제1 고분자에 대한 제2 고분자 모노머의 접촉각을 제어하는 것에 의해 다중성분 마이크로입자의 구조를 추가적으로 제어할 수 있다. 즉, 접촉각이 클수록 제1성분 입자와 제2성분 입자의 융합 정도가 적으며, 접촉각이 증가함에 따라 제1성분 입자와 제2성분 입자의 융합 정도가 증가한다. 접촉각이 0° 가 되면 제1성분 입자는 제2성분 입자에 완전히 융합되어 Core-Shell 구조의 다중구조 마이크로입자가 생성된다.

발명의 효과

[0024] 이상과 같이 본 발명의 방법에 의하면, 구성 성분의 함량 비와 모양, 크기의 제어가 용이하고, 단분산성의 다중성분 마이크로입자를 경제적으로 대량생산할 수 있다. 또한, 중합 형태에 의해 제한을 받지 않고 복제몰드의 재질과 습윤액으로 접촉각을 제어하는 것만으로 광범위한 종류의 고분자에 대해 다중성분 마이크로입자를 제조할 수 있다. 또한 생성되는 다중성분 마이크로입자의 융합정도를 제어할 수 있어 융합도가 낮은 형태의 Arcon type 입자에서 Core-Shell type 입자까지 원하는 융합도의 다중성분 마이크로입자를 제조할 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0025] 도 1은 본 발명에 의한 다중성분 마이크로입자의 제조방법을 나타내는 모식도.
 도 2는 본 발명의 일실시예에 의한 다중성분 마이크로입자의 제조 과정 및 그 결과 생성된 마이크로입자를 보여주는 광학이미지 및 그래프.
 도 3은 복제몰드의 형상에 따라 생성되는 다중성분 마이크로입자의 광학이미지.
 도 4는 본 발명의 일실시예에서 제1 고분자의 성분에 따라 생성되는 다중성분 마이크로입자의 구조를 보여주는 광학이미지.
 도 5는 도 4의 제1 고분자의 성분에 따른 제2 고분자 모노머와의 접촉각 변화를 보여주는 광학이미지.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0026] 이하 첨부된 실시예를 들어 본 발명을 보다 상세히 설명한다. 그러나 이러한 실시예는 본 발명의 기술적 사상의 내용과 범위를 쉽게 설명하기 위한 예시일 뿐, 이에 의해 본 발명의 기술적 범위가 한정되거나 변경되는 것은 아니다. 이러한 예시에 기초하여 본 발명의 기술적 사상의 범위 안에서 다양한 변형과 변경이 가능함은 당업자에게는 당연할 것이다.

[0027] 실시예

[0028] 실시예 1 : 복제몰드의 제작

[0029] 복제몰드는 표준적인 소프트 식각(soft lithography)에 방법에 따라 제조하였다. 보다 구체적으로, 실리콘 웨이퍼 위에 네가티브형 감광제(SU-8, Microchem Co., USA)를 고르게 도포한 후, 2,000rpm으로 스핀 코팅하여 소정의 높이로 감광제를 코팅하였다. 하기 각 실시예에 기재된 형상을 갖도록 마스크를 제조하고, 상기 마스크를 통해 실리콘 웨이퍼 상에 코팅된 감광제 코팅층에 UV를 조사하여 상기 패턴이 양각으로 형성된 마스터 몰드를 제작하였다. 이후, PDMS(Polydimethylsiloxane) (Sylgard 184; Dow Corning, Midland, MI)를 제작된 마스터 몰드에 부어준 후 65℃에서 48시간 경화시켜 마이크로몰드를 갖는 복제몰드를 제작하였다.

[0030] **실시예 2 : 복제몰드를 이용한 Arcon type 다중성분 마이크로입자의 제조**

[0031] **1) Arcon type 다중성분 마이크로입자의 제조**

[0032] 실시예 1의 방법에 의해 단면 형상은 한번의 길이가 60 μ m인 정사각형이고, 깊이가 50 μ m인 마이크로몰드를 갖는 복제몰드를 제작하였다.

[0033] 보다 구체적으로 각 과정을 CCD 카메라(Coolsnap, Photometrics, Tucson, AZ)가 장착된 역상 형광 현미경(TE2000, Nikon, Japan)으로 관측하며 실행하였다.

[0034] 먼저 복제몰드의 마이크로몰드에 10~40 vol% PEG-DA(Poly(ethylene glycol) diacrylate, Mn=700)와 Sulforhodamin B 10 μ g/ml, 광개시제인 5 vol%의 2-Hydroxy-2-methyl-1-phenyl-propan-1-one (Darocur 1173)를 함유하는 에탄올 용액을 충전하였다(도 2의 A). 마이크로몰드를 채우고 남은 과량의 용액은 복제몰드를 기울이거나 피펫을 사용하여 캐필러리힘을 이용하여 회수하였다. PEG-DA 용액이 담긴 복제몰드를 65℃에서 30분간 방치하여 에탄올을 제거한 후 복제몰드의 상면에 ABIL EM90(Degussa)를 2 wt% 함유하는 헥사데칸을 가하였다. 헥사데칸에 의해 PEG-DA의 액적이 형성되면, UV-2A filter(Nikon, Japan)가 장착된 100W HMO 수은등을 사용하여 330~380nm 자외선을 30초간 조사하여 광중합하였다(도 2의 B).

[0035] 중합이 완료되면 피펫을 사용하여 과량의 헥사데칸을 제거하고 증발시켰다. 그 후 FITC(Fluorescein isothiocyanate)를 10 μ g/ml 및 5 vol%의 Darocur 1173을 함유하는 PEG-DA를 마이크로몰드가 채워질 때까지 진공펌프를 통해 충전하고, 과량의 용액을 회수하여 마이크로몰드의 경계까지 PEG-DA로 충전되도록 하였다. 다시 복제몰드의 상면에 ABIL EM90(Degussa)를 2 wt% 함유하는 헥사데칸을 가하고 헥사데칸에 의해 액적이 형성되면, 330~380nm 자외선을 30초간 조사하여 광중합하였다(도 2의 C). 광중합에 의해 형성된 고분자 마이크로입자는 복제몰드를 IPA(isopropyl alcohol)에 담귀 회수하고, IPA로 세척하였다.

[0036] 도 2의 D와 E는 각각 회수된 마이크로입자의 명시야상-형광 조합 광학 이미지 및 형광 이미지를 보여준다. 이들 이미지로부터 눈사람 모양의 단분산성의 입자가 정량적으로 얻어지며, 수차례의 세척에도 불구하고 두 성분의 입자가 깨지지 않고 형태를 유지하는 것을 확인할 수 있었다. 이는 첫 번째 성분의 중합반응에서 반응하지 않고 남아있던 acrylate기가 두 번째 성분의 중합 시 추가적으로 반응하여 가교를 형성하였기 때문으로 사료된다. 또한 수용성인 sulforhodamin B와 지용성인 FITC가 하나의 입자의 각 분획에 나누어 존재하는 것을 확인할 수 있다. 도 2의 F는 입자의 분포를 나타내는 그래프로 하나의 배치(batch)에서 생산된 1000개의 입자에 대하여 첫 번째 성분과 두 번째 성분 각각의 변동계수(C.V., coefficient of variation)가 각각 2.2%와 1.2%에 불과하여 높은 단분산성을 나타내었다.

[0037] **2) 다중성분입자에서 각 성분입자의 크기 및 비율 제어**

[0038] 1)의 방법에 의한 다중성분입자의 제조 시, 첫 번째 성분의 농도에 의해 입자의 크기를 조절할 수 있음을 검증하였다. 즉, 첫 번째 성분입자의 제조를 위한 에탄올 용액에서 PEG-DA의 농도를 10~40 vol%로 증가시킨 것을 제외하고는 1)과 동일한 방법에 의해 마이크로입자를 제조하고, 생성된 마이크로입자 중 각 성분의 크기를 확인한 후 그 결과를 도 2의 G에 도시하였다. 도 2의 G에서 에탄올 용액 중 PEG-DA의 농도를 10 vol%에서 40 vol%로 증가시키에 따라 첫 번째 성분입자의 직경은 39 μ m에서 63 μ m로 증가하는 한편, 두 번째 성분입자의 직경은 80 μ m에서 68 μ m로 감소하였다. 이로부터 간단한 조작만으로도 각 성분에 대한 입자의 크기와 그에 의한 성분 비율 용이하게 조절할 수 있음을 알 수 있다.

[0039]

[0040] 3) 복제몰드의 형상에 의한 입자 모양의 제어

[0041] 다양한 형상의 복제몰드를 사용하여 1)과 동일한 방법에 의해 다중성분 마이크로입자를 제조하였다. 도 3은 각 단계별 및 최종 생성된 마이크로입자의 명시야상-형광 조합 광학이미지와 주사전자현미경(SEM, JEOL, JSM-7000F, Japan) 이미지(우측 내부 이미지)이다. 정사각형 단면을 갖는 복제몰드를 사용한 1)에서와는 달리 STEP 1에서 에탄올의 증발에 의해 생성되는 액적은 마이크로몰드의 벽면에서의 모세관력에 의해 모서리 쪽으로 나뉘어 복수개의 액적이 생성되었다. 특히, 슬릿 형태의 단면을 갖는 A에서는 반경이 동일한 두 개의 액적이 생성된 것에 비하여, 테이퍼(taper) 형태의 단면을 갖는 B에서는 양 모서리의 곡률반경이 상이하기 때문에 반경이 상이한 두 개의 액적이 생성되었다.

[0042] 이 후 두 번째 성분의 액적을 형성시키고 중합하는 것에 의하여 두 번째 성분의 입자에 복수개의 첫 번째 성분 입자가 붙어있는 단분산성의 마이크로입자를 제조할 수 있었다. 제조된 마이크로입자들의 변동계수는 모두 2~3%로 단분산성이 매우 높았다.

[0043] 실시예 3 : Core-Shell type 다중성분 마이크로입자의 제조

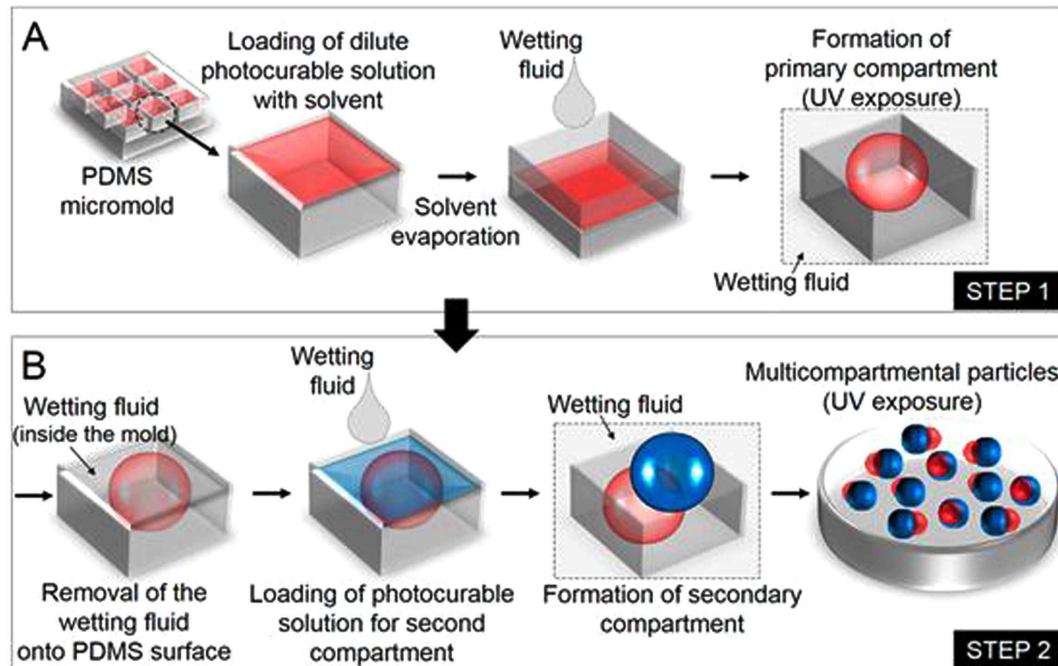
[0044] 첫 번째 성분 입자와 두 번째 고분자 모노머의 젖음성과 mesh size를 조절하기 위하여 첫 번째 성분의 에탄올 용액에 PEG-DA에 대하여 5~20 vol%의 PEG(poly(ethylene glycol, Mn=300))를 추가로 혼합하여 사용한 것을 제외하고는 1)과 동일한 방법에 의하여 다중성분 마이크로입자를 제조하였다. 도 4의 A는 첨가된 PEG의 함량에 따른 입자의 모양을 보여주는 이미지로, PEG의 함량이 증가함에 따라 두 번째 성분의 액적이 첫 번째 성분의 입자를 에워싸고 20% PEG를 포함한 경우 첫 번째 성분 입자를 완전히 에워싸서 Core-Shell type 마이크로입자를 형성함을 확인할 수 있다. 이는 PEG의 첨가에 따라 첫 번째 성분 입자인 고분자 입자의 PEG-DA 모노머에 대한 젖음성이 변화하기 때문으로 사료된다.

[0045] 이를 확인하기 위하여, 페트리디쉬에 100% PEG-DA와 80 vol% PEG-DA/20 vol% PEG에 각각 전체부피의 5 vol%의 Darocur 1173을 첨가하여 중합시킴으로써 고분자 박막을 형성하였다. 박막 상에 ABIL EM90(Degussa)를 2 wt% 함유하는 헥사데칸을 첨가하고, PEG-DA 액적을 가한 후 고분자 박막과의 접촉각을 측정하였다. 도 5는 상기 실험과정을 보여주는 모식도와 접촉각 측정결과를 보여주는 이미지이다. 예상한 바와 같이 PEG의 첨가에 의해 접촉각이 증가하여 PEG가 첨가되지 않은 박막은 PEG-DA 모노머와의 접촉각이 149°로 낮은 젖음성을 나타내었으나, 20% PEG를 첨가하여 생성된 박막은 PEG-DA 모노머와 0°에 가깝도록 접촉각이 크게 감소하여 젖음성이 증가한 것을 확인할 수 있다.

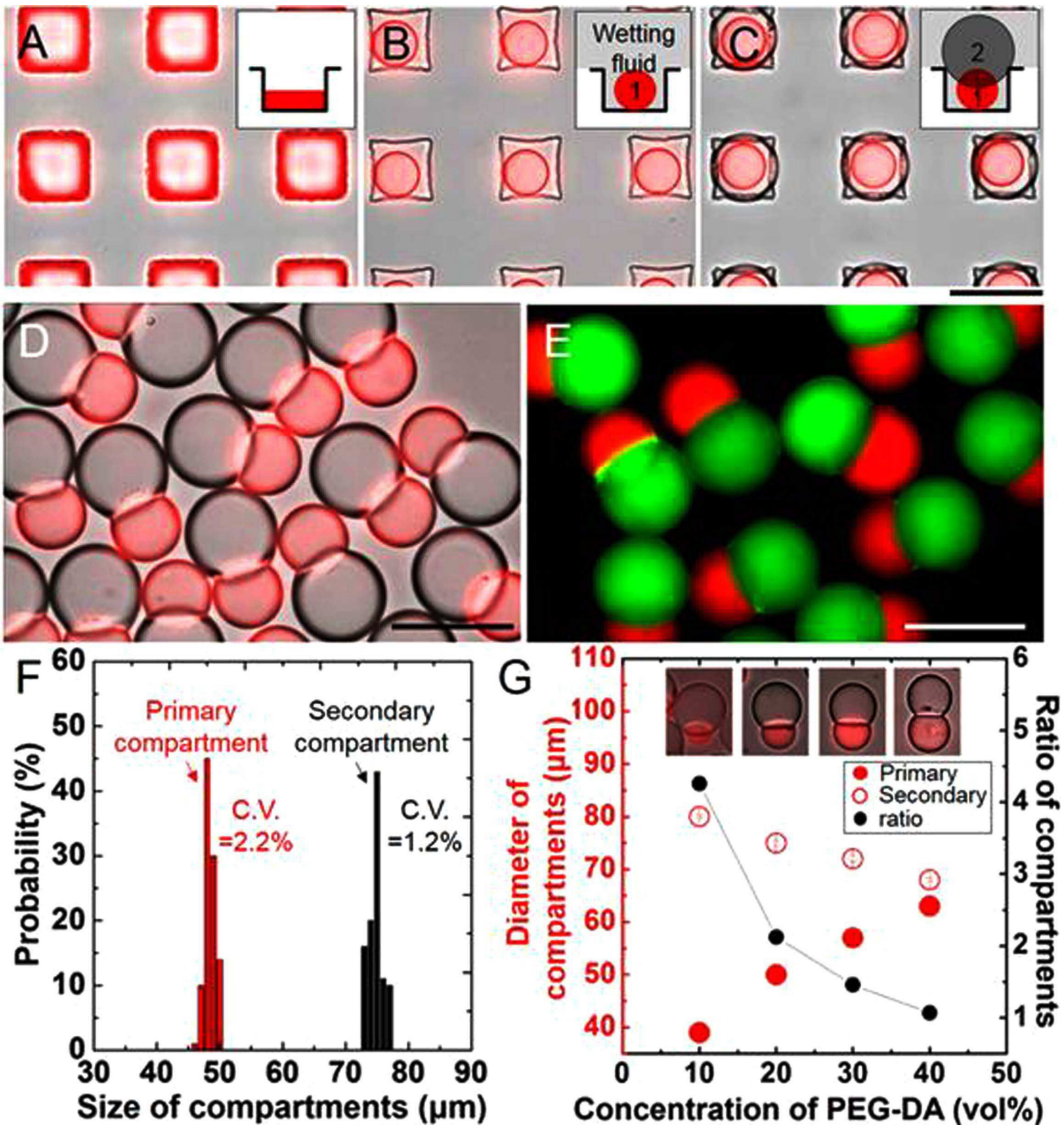
[0046] 도 4의 B는 20 vol% PEG가 함유된 PEG-DA를 사용하여 제조된 Core-Shell 구조의 마이크로입자로 단분산성의 균일한 입자가 생성된 것을 보여준다. 또한 도 5의 C는 도 2의 사각 단면의 복제몰드와 도 3에 도시된 튜브형, 삼각형, 십자가형 단면을 갖는 복제몰드들을 사용하여 동일한 방법에 의해 제조된 Core-Shell 구조의 다중성분 마이크로입자를 각각 보여주는 광학이미지이다. 상기 방법에 의하면 Shell 내부에 포함되는 코어의 입자를 복제몰드의 형상에 의해 용이하게 조절할 수 있음을 알 수 있다.

도면

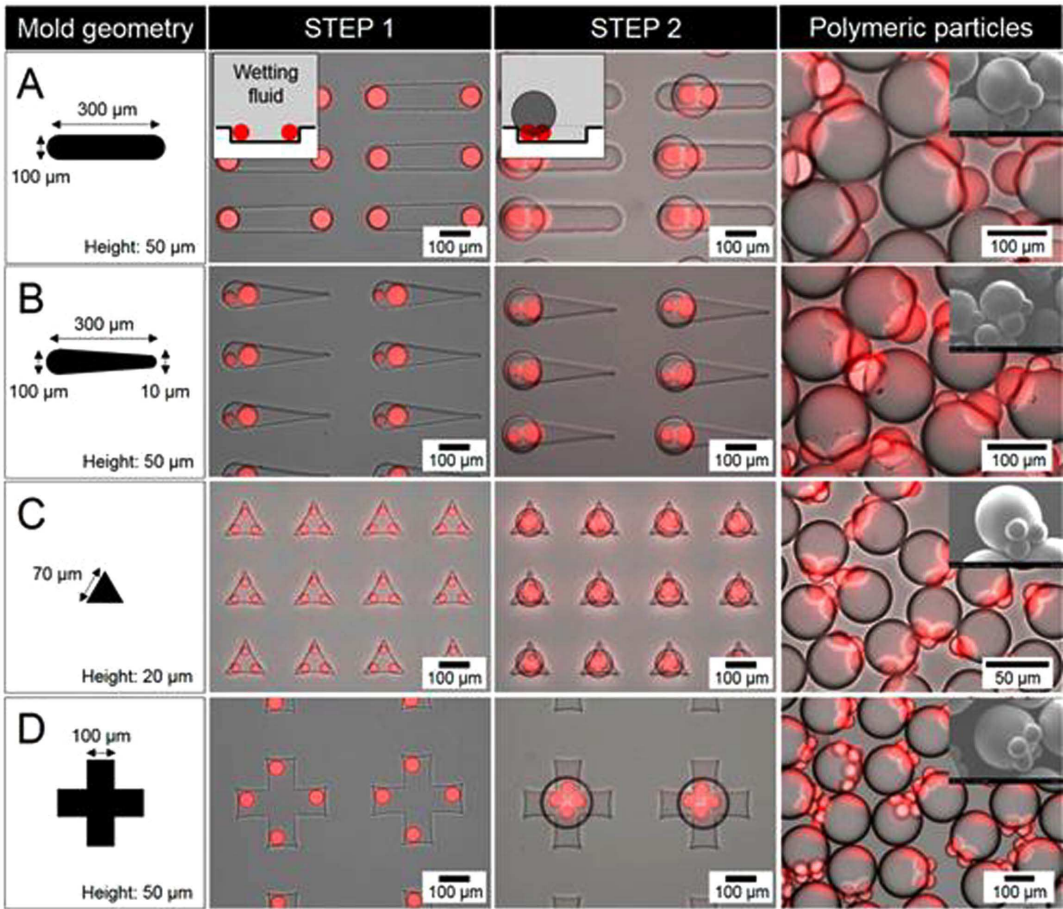
도면1



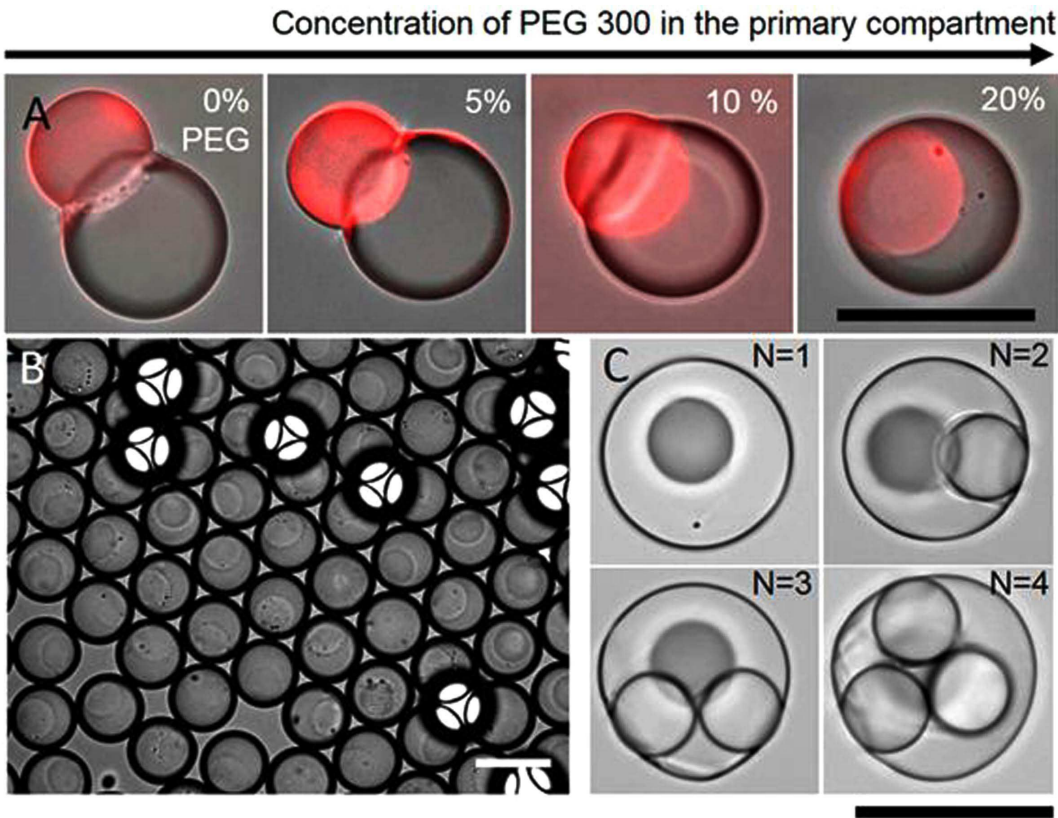
도면2



도면3



도면4



도면5

