



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2013-0104716
(43) 공개일자 2013년09월25일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C08J 3/12 (2006.01) *C08F 2/00* (2006.01)

A61K 9/22 (2006.01) *C12N 15/10* (2006.01)

(21) 출원번호 10-2012-0026469

(22) 출원일자 2012년03월15일

심사청구일자 2012년03월15일

(71) 출원인

충남대학교산학협력단

대전광역시 유성구 대학로 99 (궁동, 충남대학교)

(72) 발명자

이창수

대전 서구 삼천동 청솔아파트 6-1106

최창형

대전광역시 유성구 반석동 반석마을7단지아파트
707-904

이진기

서울특별시 서초구 반포1동 1001호

(74) 대리인

김원준

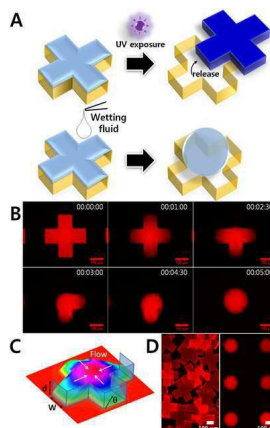
전체 청구항 수 : 총 6 항

(54) 발명의 명칭 복제폴드를 이용한 미소구체의 제조 방법

(57) 요약

본 발명은 시료의 사용을 최소화 하면서도 간단한 방법에 의해 단분산성이 높은 미소구체를 효율적으로 제조하는 방법에 관한 것으로, 보다 상세하게는 고분자 모너머와 고분자 모너머와 혼합되지 않는 용매를 이용한 미소구체의 제조방법에 있어서, (A) 동일 방향에 대한 최소 폭/최대 폭이 0.4이하이고, 높이/최대 폭이 1.0 이하인 조건을 만족하는 소정의 형상을 갖는 마이크로웰이 1개 이상 형성된 복제폴드를 준비하는 단계; (B) 상기 복제폴드의 마이크로웰에 상기 고분자 모노머를 충전하는 단계; (C) 상기 용매는 복제폴드에 대한 젖음성이 고분자 모노머에 비해 크고, 고분자 모너머에 비해 밀도가 낮은 것으로, 고분자 모노머가 충전된 마이크로웰의 상면에 상기 용매를 가하는단계; 및 (D) 상기 고분자 모노머를 중합하는 단계;를 포함하는 것을 특징으로 하는 고분자 미소구체의 제조방법에 관한 것이다.

대표도 - 도1



특허청구의 범위

청구항 1

고분자 모너머와 고분자 모너머와 혼합되지 않는 용매를 이용한 미소구체의 제조방법에 있어서,

(A) 동일 방향에 대한 최소 폭/최대 폭이 0.4이하이고, 높이/최대 폭이 1.0 이하인 조건을 만족하는 소정의 형상을 갖는 마이크로웰이 1개 이상 형성된 복제몰드를 준비하는 단계;

(B) 상기 복제몰드의 마이크로웰에 상기 고분자 모노머를 충전하는 단계;

(C) 상기 용매는 복제몰드에 대한 젖음성이 고분자 모노머에 비해 크고, 고분자 모너머에 비해 밀도가 낮은 것으로, 고분자 모노머가 충전된 마이크로웰의 상면에 상기 용매를 가하는단계; 및

(D) 상기 고분자 모노머를 중합하는 단계;

를 포함하는 것을 특징으로 하는 고분자 미소구체의 제조방법.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

상기 마이크로웰의 부피는 0.5~50nl인 것을 특징으로 하는 고분자 미소구체의 제조방법.

청구항 3

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

상기 (B) 단계와 (C) 단계 사이에,

상기 복제몰드를 진공하에서 1~30분 방치하는 단계를 추가로 포함하는 것을 특징으로 하는 고분자 미소구체의 제조방법.

청구항 4

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

상기 (B) 단계의 고분자 모노머는 희석용매에 희석된 고분자 모노머 희석용액의 상태로 충전되는 것을 특징으로 하는 고분자 미소구체의 제조방법.

청구항 5

제 4 항에 있어서,

(D) 단계 전에 상기 희석용매를 제거하는 단계를 추가로 포함하는 것을 특징으로 하는 고분자 미소구체의 제조방법.

청구항 6

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

상기 (D)단계의 고분자 모노머의 중합은 광중합, 열중합, 촉매중합, 졸겔반응 또는 교질 조립에 의해 이루어지는 것을 특징으로 하는 고분자 미소구체의 제조방법.

명세서

기술분야

- [0001] 본 발명은 미소구체의 제조 방법에 관한 것으로서, 보다 상세하게는 시료의 사용을 최소로 하면서도 간단한 방법에 의해 단분산성이 높은 미소구체를 효율적으로 제조하는 방법에 관한 것이다.

배경기술

- [0002] 미소구체(microsphere)는 서방성 제제, 광학물질, 미세-전자기계 시스템(micro-electromechanical system, MEMS), 크로마토그래피의 매질 등 다양한 분야에서 폭넓게 이용되고 있다. 미소구체의 크기, 모양, 다공성, 표면의 전하, 친수성, 소수성과 같은 물리적, 화학적 성질은 입자의 기능에 영향을 미치기 때문에 이들을 균일하게 제어하는 것은 매우 중요하다.
- [0003] o/w 에멀전 고분자화는 가장 널리 사용되는 미소구체의 제조방법이다. 에멀전 고분자화에 의하면 연속상인 물에서 계면활성제를 이용하여 오일(oil) 상태의 모노머의 에멀전을 형성시키고, 이를 가열하여 입자의 크기가 수 μm 단위로 성장하도록 한 후 반응을 종결하는 것에 의해 미소구체를 제조한다. 이 방법은 대량 생산에 유리하지만, 입자의 최대 크기나 적용할 수 있는 원료 물질이 제한되어 있다는 단점이 있다.
- [0004] 현탁 중합(suspension polymerization) 역시 널리 알려진 방법의 하나로 미소구체를 제조하고자 하는 모노머와, 모노머와 섞이지 않는 유체를 혼합한 후 교반을 통하여 모노머 액적을 형성하고, 자외선 조사나 가열에 의해 이를 경화시키는 방법이다. 그러나 이러한 방법으로는 입자의 형상과 크기가 균일한 단분산성 입자를 얻는 것이 어렵다.
- [0005] 형상과 크기가 균일한 단분산성 미소구체를 얻기 위해 본 발명자들은 대한민국 등록특허 제957200호 및 제1025904호에서 미세유체칩에 모노머와 모노머와 섞이지 않는 연속상 용액을 함께 주입함으로써 모노머 액적을 형성시키고 여기에 자외선을 조사하여 미소구체를 제조하는 방법을 제시하였다. 마이크로플루이딕스 기술을 이용한 상기 방법에 의해 단분산성이 높은 미소구체를 제조할 수 있으나, 모노머 및 연속상을 주입하는 펌프를 정밀하게 제어하여야 하고, 기능성 미소구체를 제조할 수 있는 원료의 폭이 제한되며, 제조된 미소구체가 미처 반응하지 않은 모노머와 연속상 용매와 혼합된 상태로 존재하므로 이들을 제거하기 위한 세척과정이 매우 중요하다는 문제가 수반된다.
- [0006] 이러한 문제를 해결하기 위하여, 복제 몰딩(Replica molding)에 의해 미세입자를 제조하는 방법들이 제안되었으나, 대부분을 복제 몰딩을 이용한 방법들은 모노머 용액 중 일부만이 미세입자의 제조에 사용되고 나머지는 버려지기 때문에, 값비싼 시료의 사용이 요구되는 바이오응용분야에서는 적용이 어렵다. 이에 본 발명자들은 대한민국 공개특허 제10-2011-133843호에서 시료의 사용을 최소로 하면서도 간단한 방법에 의해 다양한 형상의 미세입자를 제조할 수 있는 방법을 제안한 바 있다. 그러나 다른 종래기술의 복제몰딩 방법과 마찬가지로 몰드의 모양을 변화시키는 것에 의해 단면형상을 다양하게 조절할 수 있는 것에 반해, 3차원 형상은 원기둥, 사각기둥 등 기둥형상에 한정된다.
- [0007] 대한민국 특허출원 제10-2011-5847호에서는 복제 몰딩에 의한 미세입자의 제조방법을 더욱 개량하여 표면이 오목하거나 볼록한 형태 및 하나의 입자의 서로 다른 재료가 층상구조를 이루는 야누스(Janus) 형상의 입자를 제조할 수 있는 방법을 제시하였으나, 단분산성의 미세구체를 제조하는 데는 적용될 수 없었다.

선행기술문헌

특허문헌

- [0008] (특허문헌 0001) 대한민국 등록특허 제957200호
(특허문헌 0002) 대한민국 등록특허 제1025904호
(특허문헌 0003) 대한민국 공개특허 제10-2011-133843호

(특허문헌 0004) 대한민국 특허출원 제10-2011-5847

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0009] 본 발명은 전술한 종래기술의 문제점을 해소하기 위하여, 시료의 사용을 최소로 하면서도 간단한 방법에 의해 단분산성이 우수한 고분자 미소구체를 제조하는 방법을 제공하는 것을 목적으로 한다.
- [0010] 본 발명의 다른 목적은 모노머의 중합의 형태에 제한되지 않아 폭넓은 소재의 미소구체의 제조에 적용할 수 있는 고분자 미소구체의 제조방법을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

- [0011] 전술한 목적을 달성하기 위한 본 발명은 고분자 모노머와 고분자 모노머와 혼합되지 않는 용매를 이용한 미소구체의 제조방법에 있어서, (A) 동일 방향에 대한 최소 폭/최대 폭이 0.4이하이고, 높이/최대 폭이 1.0 이하인 조건을 만족하는 소정의 형상을 갖는 마이크로웰이 1개 이상 형성된 복제몰드를 준비하는 단계; (B) 상기 복제몰드의 마이크로웰에 상기 고분자 모노머를 충전하는 단계; (C) 상기 용매는 복제몰드에 대한 젖음성이 고분자 모노머에 비해 크고, 고분자 모노머에 비해 밀도가 낮은 것으로, 고분자 모노머가 충전된 마이크로웰의 상면에 상기 용매를 가하는 단계; 및 (D) 상기 고분자 모노머를 중합하는 단계;를 포함하는 것을 특징으로 하는 고분자 미소구체의 제조방법에 관한 것이다.
- [0012] 복제몰드의 마이크로웰에 고분자 모노머를 충전한 후 고분자 모노머의 상면에 상기 용매를 가하면, 상기 용매의 복제몰드에 대한 젖음성이 고분자 모노머보다 크고, 밀도는 낮기 때문에 모관력에 의해 마이크로웰의 벽면을 따라 아래로 내려가면서 상대적으로 젖음성이 낮은 고분자 모노머를 마이크로웰의 벽면으로부터 분리시킨다.
- [0013] 이때 마이크로웰의 길이방향 또는 폭방향 중 동일 방향에 대해 폭이 일정하지 않다면, 마이크로웰 내의 위치에 따라 상기 고분자 모노머와 상기 용매에 대해 하기 수식에 의해 계산되는 라플라스 압력(Laplace pressure)이 균일하지 않기 때문에 라플라스 압력의 차가 발생한다. 상기 라플라스 압력의 차이는 마이크로웰의 벽면과 고분자 모노머 사이에 상기 용매 층이 형성되면서 생기는 고분자 모노머의 곡률반경에 의해 결정되므로, 마이크로웰 벽면간의 간격, 즉, 마이크로웰의 직경의 영향을 받는다. 고분자 모노머는 복제몰드에 대한 젖음성이 낮기 때문에 마이크로웰의 직경이 작은 쪽에서의 라플라스 압력이 직경이 큰 쪽보다 크게 된다. 이때, 상기 라플라스 압력의 차이가 충분히 크다면 라플라스 압력이 큰 쪽에서 작은 쪽으로, 즉, 마이크로웰의 직경이 작은 쪽에서 큰 쪽으로 고분자 모노머의 흐름이 생성되게 되어 고분자 모노머가 응집되게 되므로 미소구체가 형성되게 된다.

$$P_{f1} \approx P_{atm} + \gamma_{f1f2} \left(\frac{1}{R_1} + \frac{1}{R_2} \right) \quad (\text{수식})$$

- [0014]
- [0015] (P_{f1} 은 고분자 모노머의 압력, γ_{f1f2} 는 고분자 모노머와 용매 간의 계면장력, R_1 과 R_2 는 각각 고분자 모노머의 길이방향 및 폭방향의 곡률반경, P_{atm} 은 상압)
- [0016] 여러 가지 마이크로웰 모양에 대한 사전 실험 결과 마이크로웰의 형상과 무관하게 마이크로웰의 높이/최대 폭이 1.0보다 큰 경우에는 마이크로웰 내에서 고분자 모노머의 모양이 왜곡되기는 하지만, 미소구체는 형성되지 않았다. 마이크로웰의 최소 높이는 당연히 0보다 큰 것으로 높이/최대 폭의 하한값을 규정하는 것은 큰 의미가 없다. 또한, 라플라스 압력은 상기 수식에서도 확인할 수 있듯이 계면장력에 의해서도 영향을 받기때문에 사용하는 용매와 고분자 모노머의 종류에 따라서도 상기 높이/최대 폭은 적절히 조절되어야 함은 당연하다.
- [0017] 또한 하기 실시예에서는 대표적으로 슬릿 형상의 마이크로웰에 대한 실험결과만을 기재하였으나, 타원이나 다각형 등의 다양한 형상의 마이크로웰에 대해서도 동일 방향에 대해 최소 폭/최대 폭이 0.4이하인 경우에 균일한

미소구체가 형성되는 것을 확인할 수 있었다.

[0018] 상기 마이크로웰의 부피는 0.5~50nl인 것이 바람직하다. 마이크로웰의 부피가 너무 큰 경우에는 라플라스 압력 차만으로 효과적으로 미소구체를 형성하기 어려우며, 마이크로웰의 부피가 너무 작은 경우에는 복제물드의 제작에 어려움이 있다.

[0019] 마이크로웰에 충전된 고분자 모노머에는 미소 공기방울이 존재할 수 있으므로 상기 (B) 단계와 (C) 단계 사이에 복제물드를 진공하에서 1~30분 방치하여 마이크로웰 내에 충전된 고분자 모노머 용액 속에 존재하는 공기방울을 제거하는 것이 바람직하다.

[0020] 상기 고분자 마이크로입자의 제조과정 중 (B) 단계의 고분자 모노머는 회석용매에 회석된 고분자 모노머 회석용액의 상태로 충전될 수 있다. 또한 (D) 단계 전에 상기 회석용매를 제거하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 고분자 모노머의 회석배율에 따라 동일한 복제물드를 이용한다고 하더라도 제조되는 고분자 미소구체의 크기를 제어할 수 있다.

[0021] 본 발명에서 상기 고분자 모노머란 중합 반응에 의해 고분자를 형성할 수 있는 것으로서, 중합 반응은 열에 의한 중합, 촉매에 의한 중합, 광중합, 줄겔반응 또는 교질 조립 등을 이용할 수 있다. 또한 중합 시 촉매를 필요로 할 경우, 상기 촉매는 촉매 반응의 성격을 고려하여 고분자 모노머에 포함시키거나, 상기 용매에 포함시켜 중합 반응이 일어나게 할 수 있다.

[0022] 본 발명의 핵심은 복제물드 내의 라플라스 압력 차를 이용하여 복제물드를 사용하여 미소구체를 제조한다는 것으로, 상기 고분자 모노머의 종류는 종래기술에 의해 알려진 것이라면 어떤 것이라도 사용이 가능하며 그 구체적인 종류를 제한하는 것은 의미가 없다. 또한 용매의 종류에 있어서도 고분자 모노머와 혼합되지 않는 것으로서, 복제물드에 대한 젖음성과 밀도의 특성을 만족한다면 어느 것이라도 사용이 가능하며 각 조건에 따라 적합한 용매의 종류는 달라질 것이므로 구체적인 화합물명에 의해 용매를 한정하는 것은 의미가 없다. 다만, 열에 의해 중합의 경우 중합온도보다 끓는점이 높고 중합온도에서 안정한 용매를 사용한다든지, 광중합의 경우 빛에 안정한 용매를 사용하는 것과 같이 각 중합 조건을 고려하여 보다 적합한 용매를 선정할 수 있으나 이는 당업자라면 용이하게 선정할 수 있는 정도에 해당한다. 또한, 촉매를 사용하는 경우 촉매의 종류 및 종류에 따른 촉매의 투입 방법이나 투입 시기를 결정하는 것은 당업자라면 종래기술에 따라 중합의 성질을 고려하여 용이하게 설계할 수 있는 것으로, 세부적인 기술은 생략한다. 예를 들어 본 발명의 하기 실시예에서는 광반응의 촉매인 광개시제를 상기 용매에 혼합하여 제공하였으나 고분자 모노머에 혼합된 형태로 제공하여도 무방할 것이다.

발명의 효과

[0023] 이상과 같이 본 발명의 고분자 미소구체의 제조방법에 의하면, 마이크로플루이딕스를 이용한 방법에서 요구되는 유속 등의 정밀 제어가 필요한 요소가 없고, 계면활성제나 다른 안정화제를 사용하지 않더라도 간단한 방법에 의해 단분산성이 높은 고분자 미소구체를 제조할 수 있다. 소재에 있어서도, 중합의 형태에 의해 제한을 받지 않으므로 보다 광범위한 종류의 고분자에 대해 미소구체를 제조할 수 있다. 또한 사용하는 고분자 모노머 시료의 양을 최소화하면서도 간단한 방법에 의해 제조가 가능하며 복제물드로부터의 회수가 용이하기 때문에 더욱 경제적으로 미소구체를 대량 생산하는 것이 가능하다.

도면의 간단한 설명

[0024] 도 1은 본 발명의 일실시예에 의해 미소구체가 형성되는 과정을 보여주는 개략도 및 형광현미경 사진.

도 2는 복제물드의 마이크로웰 형상과 미세구체 형성 비율의 상관관계를 보여주는 역상현미경 사진 및 그래프.

도 3은 본 발명의 일실시예에 의해 하나의 마이크로웰에 다수의 미소구체가 형성되는 것을 보여주는 개략도 및 역상현미경 사진.

도 4는 다양한 고분자화 반응에 의해 미소구체가 형성됨을 보여주는 개략도 및 미소구체의 주사전자현미경 사진.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0025] 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. 또한 이러한 예시에 기초하여 본 발명의 기술적 사상의 범위 안에서 다양한 변형과 변경이 가능함은 당업자에게는 당연할 것이다.

<실시예>

사전 준비 : 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 50 μm 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°C에서 48시간 경화시켜 마이크로웰을 갖는 복제몰드를 제작하였다.

실시예 1 : 십자형 복제몰드를 사용한 미세구체의 형성 관측

[0031] 도 1의 A는 미세구체의 제조에 대한 개략도로, 위의 도면은 종래기술에 의해 복제몰드와 동일한 형상을 갖는 미세입자가 제조되는 것을, 아래의 도면은 본 발명의 방법에 의해 미세구체가 제조되는 것을 보여낸다.

[0032] 보다 구체적으로, 사전 준비과정을 통하여 제조한 십자형 마이크로웰을 갖는 복제몰드의 마이크로웰에 Rhodamine B(Sigma-Aldrich Chemicals)를 10 $\mu\text{g/ml}$ 농도로 함유하는 PEG-DA(polyethylene glycol diacrylate, Mw=575, Sigma-Aldrich Chemicals)를 가하여 충전하였다. 진공 챔버내에 PEG-DA가 채워진 복제몰드를 5분간 방치하여, 마이크로웰 내에 형성된 공기방울을 제거하였다. 마이크로웰을 채우고 남은 과량의 PEG-DA는 복제몰드를 기울이거나 피펫을 사용하여 캐필러리힘을 이용하여 다시 회수하고, 마이크로웰의 경계까지 PEG-DA로 충전되도록 하였다. 이후 광개시제인 2,2-diethoxyacetophenone (DEAP, Sigma-Aldrich Chemicals)을 1-5 vol% 함유하는 미네랄 오일로 마이크로웰의 상면을 덮도록 가하였다.

[0033] 미네랄 오일을 가한 시점부터 CCD 카메라(Coolsnap, Photometrics, USA)가 장착된 역상 형광 현미경(TE2000, Nikon, Japan)을 사용하여 시간의 진행에 따른 형광이미지의 변화를 관측하고 Image J (<http://rsb.info.nih.gov/ij/>) 및 Image Pro (Media Cybernetics, MD, USA) 소프트웨어를 사용하여 이미지를 분석하였다. 도 1의 B는 상기 방법에 의해 측정된 형광이미지의 사진이다. 도 1의 B에 의하면, 미네랄 오일을 가한 지 5분만에 PEG-DA가 미세구체를 형성함을 알 수 있다.

[0034] 도 1의 B에서 형광 강도는 광학 밀도를 나타낸다. 즉, 형광 강도가 높은 것은 시료의 두께가 더 두꺼운 것을 나타낸다. 미네랄 오일을 가한 직후(0분)에는 마이크로 웰 전체에 걸쳐 형광 강도가 균일하나, 미네랄 오일을 가하면 십자형 마이크로웰의 가운데 부분은 더 밝아지고, 팔(arm) 부분이 현저히 어두워지는 것을 볼 수 있다. 미네랄 오일을 가하게 되면 PEG-DA와 미네랄 오일의 계면장력에 의해 마이크로웰 내의 PEG-DA의 계면의 곡률이 변하게 된다. 미네랄 오일을 가한 지 1분 후의 이미지를 형광이미지를 분석하면, 도 1의 C에 도시한 바와 같이 가운데의 곡률이 큰 반면, 팔 부분은 곡률이 작음을 알 수 있다.

$$P_f = P_{f_2} + \gamma_{f_1 f_2} \left(\frac{1}{R_1} + \frac{1}{R_2} \right) \approx P_{atm} + \gamma_{f_1 f_2} \left(\frac{1}{R_1} + \frac{1}{R_2} \right) \quad (\text{수식 1})$$

[0036] (P_{f_1} 은 PEG-DA의 압력, P_{f_2} 는 미네랄 오일의 압력, $\gamma_{f_1 f_2}$ 는 PEG-DA와 미네랄 오일간의 계면장력, R_1 과 R_2 는 각각 고분자 모너머의 길이방향 및 폭방향의 곡률반경, P_{atm} 은 상압)

[0037] 상기 수식 1의 Young-Laplace 방정식에서, 십자형 몰드의 팔영역에서는 폭 방향의 곡률 $R_1=3w/2\sin\theta$ 이고 길이 방향의 곡률 $R_2=3w/2\sin\theta$ 이므로 라플라스 압력

$$P_{arm} \approx P_{atm} + \gamma_{ff_2} \left(\frac{8 \sin \theta}{3w} \right)$$

이나, 십자형 몰드의 교차영역인 가

운데의 곡률은 $R_1=R_2=3w/2\sin\theta$ 이므로 라플라스 압력

$$P_{center} \approx P_{atm} + \gamma_{ff_2} \left(\frac{4 \sin \theta}{3w} \right)$$

으로, 팔영역과 가운데는

$\Delta P = \gamma_{ff_2} \left(\frac{4 \sin \theta}{3w} \right)$ 의 압력차이가 생기게 된다. 따라서 라플라스 압력이 더 큰, 팔영역으로부터 마이크로웰 중앙으로의 흐름이 생겨 미세구체가 형성되게 된다.

[0038] 도 1의 D 중 왼쪽은 종래기술의 방법에 의해 복제몰드의 마이크로웰과 동일한 형태로 얻어진 마이크로 입자의 형광이미지이며, 오른쪽은 본 발명의 방법에 의해 얻어진 미세구체의 형광이미지이다. 도 1의 D로부터 본 발명의 방법에 의해 단순산성이 우수한 미소구체가 얻어질 수 있음을 확인할 수 있었다.

[0039] 실시예 2 : 복제몰드의 마이크로웰 형상에 따른 미세구체의 형성 관측

[0040] 미세구체 형성에 대한 복제몰드의 마이크로웰 형상의 영향을 관찰하기 위하여 마이크로웰의 동일 축에 대한 수직 단면의 최대 직경과 최소직경의 비가 상이한 마이크로웰을 갖는 복제몰드를 제조하고 미세구체의 형성을 관측하였다.

[0041] 보다 상세하게는 도 2의 A에 도시된 형태의 마이크로웰을 갖는 복제몰드에서 ℓ_2/ℓ_1 의 비율이 1.0~0.2가 되도록 각각 제조하였다. ℓ_2 는 400nm이다. 실시예 1의 방법에 따라 마이크로웰에 PEG-DA를 채우고, 광개시제인 2,2-diethoxyacetophenone (DEAP, Sigma-Aldrich Chemicals)을 1~5 vol% 함유하는 미네랄 오일로 마이크로웰의 상면을 덮도록 가하였다. 이후 마이크로웰 내에 생성된 미세입자를 역상 광학 현미경(TE2000, NikonJ, Japan)으로 관측하고 그 결과를 도 2의 B에 도시하였다. 도 2의 C는 미세구체의 생성 비율과 계산된 라플라스 압력(Laplace pressure)을 그래프로 도시한 것이다. 도 2의 C에서 각 데이터의 점은 ℓ_2/ℓ_1 의 비율이 1.0에서 오른쪽으로 갈수록 0.1의 간격으로 감소하는 경우의 수치이다. 도 2의 B와 C로부터 미세구체가 형성되는 라플라스 압력에 임계치가 존재함을 알 수 있다. 즉 ℓ_2/ℓ_1 의 비율이 0.6이상인 경우에는 라플라스 압력 차가 100Pa 이하로 미소구체가 전혀 생성되지 않았으며, ℓ_2/ℓ_1 의 비율이 0.4이하인 경우에는 라플라스 압력 차가 220Pa 이상이 되었으며 100% 미소구체가 생성되었다.

[0042] 이로부터 미소구체의 생성은 복제몰드의 마이크로웰의 형상에 의해 제어됨을 확인할 수 있었다. 즉, 라플라스 압력 차가 220Pa 이상이 되도록 하는 마이크로웰을 갖는 복제몰드를 사용하는 경우, 미세구체를 성공적으로 제조할 수 있었다.

[0043] 중앙이 좁은 여러개의 팔(arm)을 갖는 마이크로웰 구조를 갖는 경우에는, 라플라스 압력이 충분히 크다면 PEG-DA를 팔부분으로 분리시켜 미소구체가 생성되도록 할 수도 있다. 도 3은 라플라스 압력 차가 1.9kPa인 마이크로웰 구조에서의 미소구체 생성을 보여주는 것으로 B, C, D에서 각각의 팔부분에 미세구체가 형성되어 있음을 확인할 수 있다.

[0044] 실시예 3 : 다양한 고분자 모노머를 이용한 미세구체의 제조

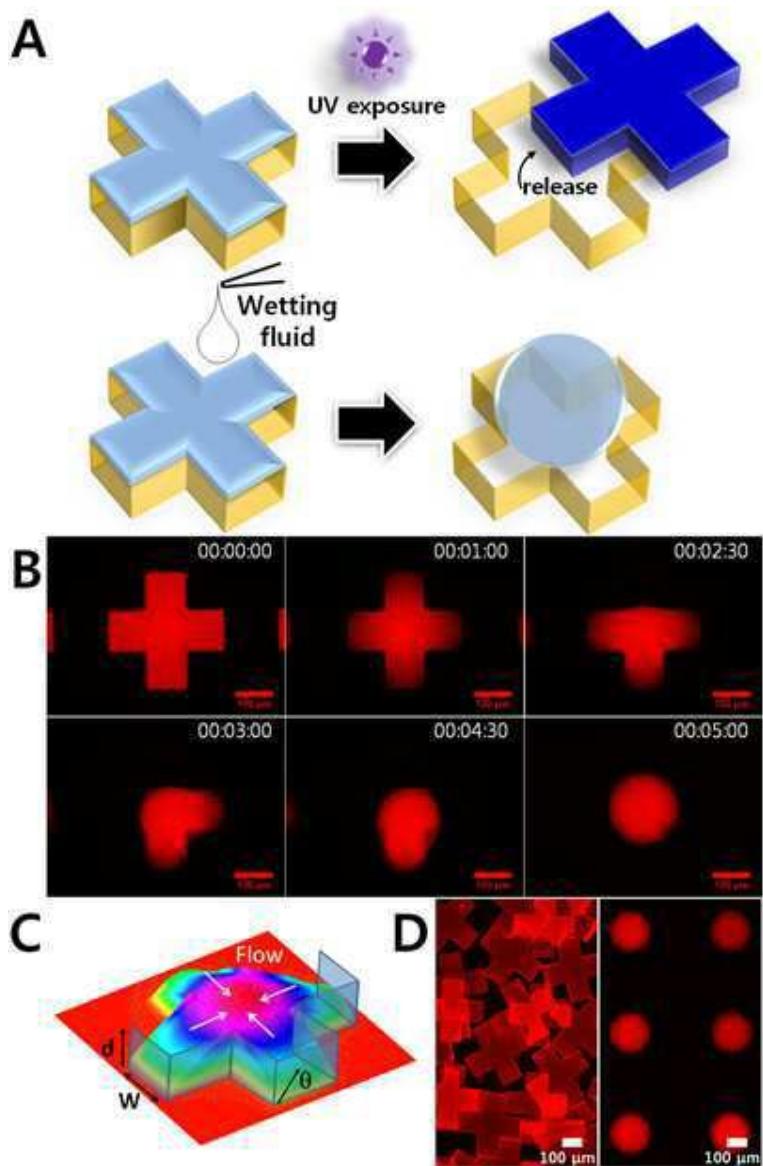
[0045] 1) 광중합에 의한 미세구체의 제조

[0046] 실시예 1의 방법에 따라 PEG-DA 마이크로웰에 채우고 미네랄 오일을 가한 후, 5~10분간 방치하여 미세구체가 형성되면 8 W 소형 UV 램프(Spectronics Corp., Westbury, NY)를 사용하여 365nm 자외선을 2분간 조사하였다. UV 조사 후 복제몰드를 IPA(isopropyl alcohol)에 담궈 고분자 마이크로입자를 회수하였다.

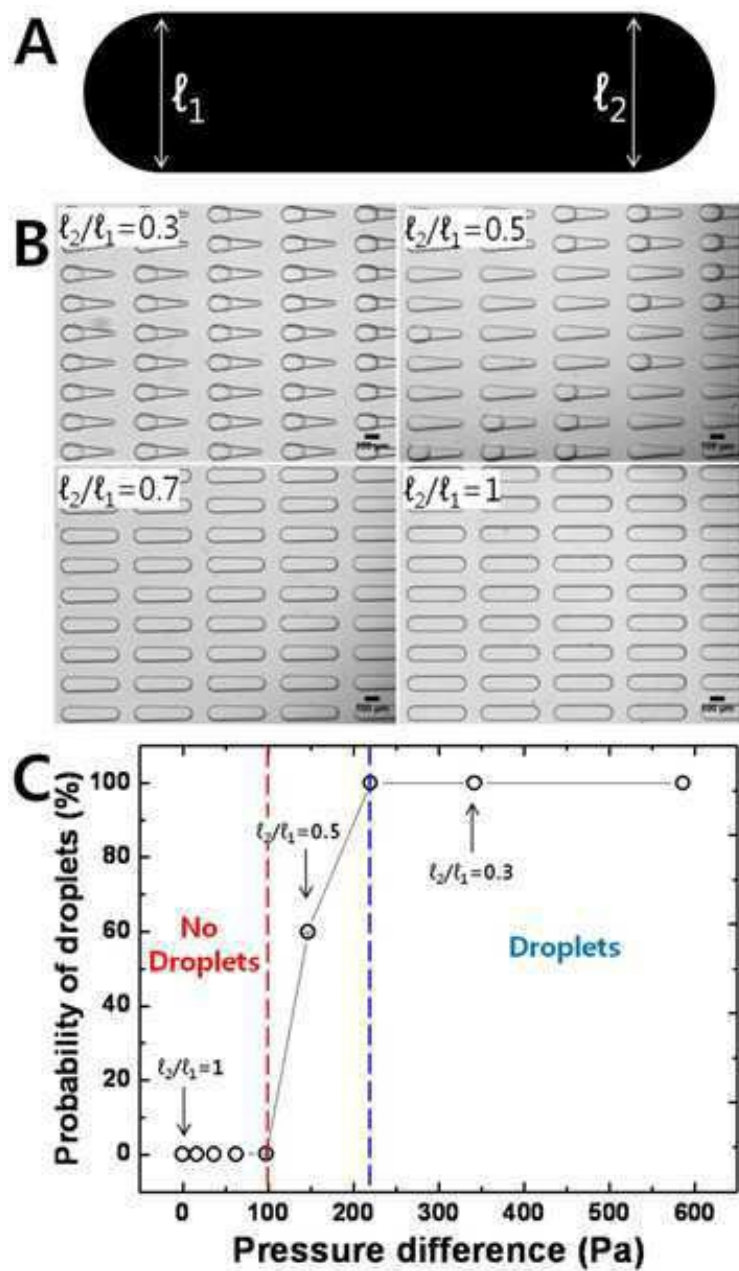
- [0047] 2) 졸-겔 반응에 의한 미소구체의 제조
- [0048] 상온에서 에탄올 2.5ml와 1N 염산 2.5ml의 혼합액에 TEOS(tetraethyl orthosilicate, Sigma-Aldrich Chemicals) 5ml를 가하여 10분간 교반하여 실리카 전구체를 제조하였다. PEG-DA 대신 상기 전구체를 폴리에틸렌 글리콜($M_n=400$)과 7:3 부피비로 혼합하여 마이크로웰을 채운 것을 제외하고는 실시예 1과 동일한 방법으로 미소구체를 형성하였다. 미네랄 오일을 가하면 전구체 혼합물은 빠르게 미소구체를 형성하며 고분자화된다.
- [0049] 3) 증발(교질 조립, colloidal assembly)에 의한 미소구체의 제조
- [0050] PEG-DA 대신 폴리스티렌 현탁액(폴리스티렌 220 mg/물 ml)으로 마이크로웰을 채운 것을 제외하고는 실시예 1과 동일한 방법으로 미소구체를 형성하였다. 미소구체가 형성되면, 컨벡션 오븐에서 30℃에서 방치하여 용매를 증발시켜 미소구체를 제조하였다.
- [0051] 도 4는 상기 각각의 방법에 대한 개략도와 함께 제조된 미소구체 주사전자현미경(SEM, JEOL, JSM-7000F) 사진을 도시한 것이다. 미소구체의 초기 부피는 2.5nl이었으나, 고분자화가 완료된 후의 최종 부피는 1) 2.1nl, 2) 0.66nl 및 3) 0.4nl로 제조 방법에 따라 서로 상이하였다. 최종 미소구체의 부피는 2)의 방법에서는 TEOS의 농도가 묽을수록, 3)의 방법에서는 폴리스티렌 농도가 묽을수록 더 작아진다.

도면

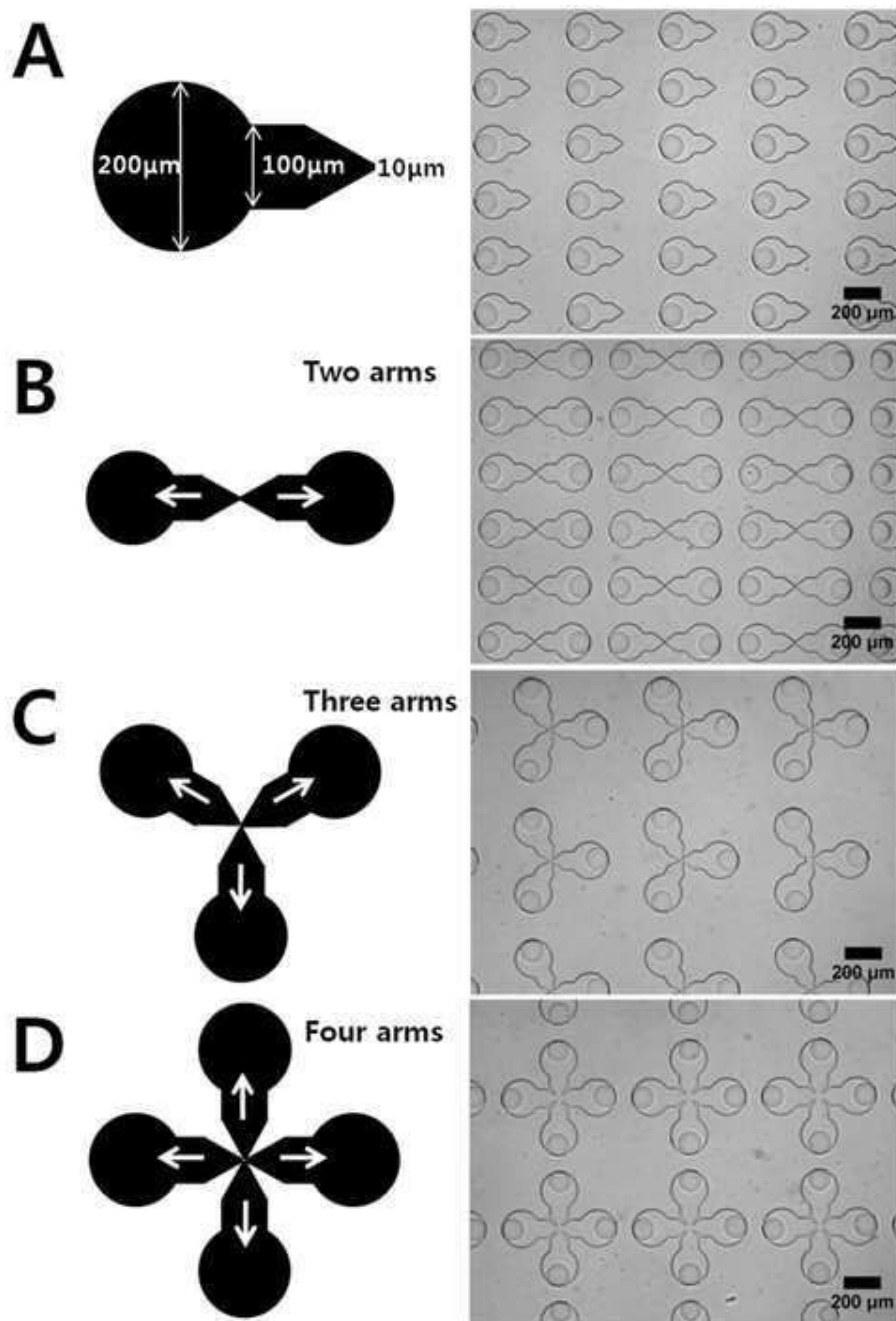
도면1



도면2



도면3



도면4

