



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2013-0107453
(43) 공개일자 2013년10월02일

(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 10-2012-0029245

(22) 출원일자 2012년03월22일

심사청구일자 2012년03월22일

(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

정재민

서울특별시 서초구 반포1동 1001호

(74) 대리인

김원준

전체 청구항 수 : 총 5 항

(54) 발명의 명칭 복제몰드의 팽윤에 의한 마이크로입자의 제조방법

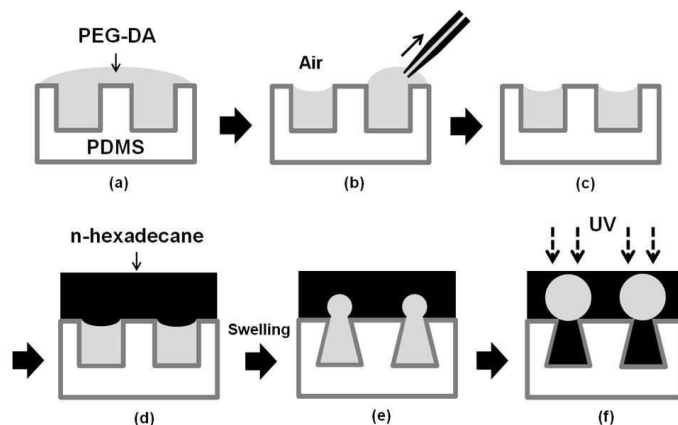
(57) 요약

본 발명은 복제몰드에서 고분자 모노머와 고분자 모노머와 혼합되지 않는 용매를 이용하여 시료의 사용을 최소로 하면서도 간단한 방법에 의해 단분산성 고분자 마이크로 입자를 제조하는 방법에 관한 것으로, 보다 상세하게는 (A) 상기 복제몰드의 마이크로웰에 상기 고분자 모노머를 충전하는 단계; (B) 복제몰드에 대한 젖음성이 고분자 모노머에 비해 크고, 고분자 모노머에 비해 밀도가 낮으며, 하기 수식에 의해 계산되는 용해도변수 δ 가 복제몰드의 용해도변수-0.5 < δ < 복제몰드의 용해도변수+4.5인 조건을 만족하는 용매를 상기 고분자 모노머가 충전된 마이크로웰의 상면에 가하는 단계; 및 (C) 상기 고분자 모노머를 중합하는 단계;를 포함하는 것을 특징으로 하는 고분자 마이크로입자의 제조방법에 관한 것이다.

용해도변수 $\delta = (-U/V)^{1/2} \text{ (cal}^{1/2} \text{ cm}^{-3/2})$ (수식)

이때, U는 몰당 내부 에너지(molar internal energy, cal/mol), V는 몰당 부피(molar volume, cm^3/mol).

대 표 도 - 도1



특허청구의 범위

청구항 1

복제몰드에서 고분자 모너머와 고분자 모너머와 혼합되지 않는 용매를 이용한 마이크로입자의 제조방법에 있어서,

- (A) 상기 복제몰드의 마이크로웰에 상기 고분자 모노머를 충전하는 단계;
- (B) 복제몰드에 대한 젖음성이 고분자 모노머에 비해 크고, 고분자 모너머에 비해 밀도가 낮으며, 하기 수식에 의해 계산되는 용해도변수 δ 가 복제몰드의 용해도변수-0.5 < δ < 복제몰드의 용해도변수+4.5인 조건을 만족하는 용매를 상기 고분자 모노머가 충전된 마이크로웰의 상면에 가하는 단계; 및

- (C) 상기 고분자 모노머를 중합하는 단계;

를 포함하는 것을 특징으로 하는 고분자 마이크로입자의 제조방법.

$$\text{용해도변수 } \delta = (-U/V)^{1/2} (\text{cal}^{1/2} \text{cm}^{-3/2}) \quad (\text{수식})$$

이때, U는 몰당 내부 에너지(molar internal energy, cal/mol), V는 몰당 부피(molar volume, cm^3/mol)

청구항 2

제 1 항에 있어서,

상기 (B) 단계에서 상기 용매를 마이크로웰의 상면에 가한 후 1~30분간 방치하는 단계를 추가로 포함하는 것을 특징으로 하는 고분자 마이크로입자의 제조방법.

청구항 3

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

상기 복제몰드의 재질은 PDMS(Polydimethylsiloxane)이고,

상기 용매는 용해도상수의 범위가 $6.8 \sim 11.8 (\text{cal}^{1/2} \text{cm}^{-3/2})$ 인 것을 특징으로 하는 고분자 마이크로입자의 제조방법.

청구항 4

제 3 항에 있어서,

상기 용매는 펜탄, PDMS oil, 디이소프로필아민, 헥산, 헵탄, 트리에틸아민, 에테르, 사이클로헥산, 트리클로로에틸렌, 디메톡시에탄, 자이렌, 톨루엔, 에틸 아세테이트, 벤젠, 클로로폼, 2-부타논, 테트로하이드로퓨란, 디메틸카보네이트, 클로로벤젠, 메틸렌클로라이드, 아세톤, 다이옥산, 피리딘, N-메틸피롤리돈, t-부틸알콜로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 용매인 것을 특징으로 하는 고분자 마이크로입자의 제조방법.

청구항 5

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

상기 (A) 단계와 (B) 단계 사이에,

상기 복제몰드를 진공하에서 1~30분 방치하는 단계를 추가로 포함하는 것을 특징으로 하는 고분자 마이크로입자

의 제조방법.

명세서

기술분야

- [0001] 본 발명은 마이크로입자의 제조 방법에 관한 것으로서, 보다 상세하게는 복제몰드를 이용하여 시료의 사용을 최소로 하면서도 간단한 방법에 의해 단분산성 고분자 마이크로 입자를 제조하는 방법에 관한 것이다.

배경기술

- [0002] 고분자 입자는 서방성 제제나 광학물질, 크로마토그래피의 매질 등 다양한 분야에서 폭넓게 이용되고 있다. 최근의 연구들은 복잡한 구조의 제조를 위한 빌딩 블록(building block)으로서 고분자 입자를 사용하는 것에 대한 연구들이 진행되고 있다. 이러한 응용분야에서, 고분자 입자의 구조, 크기, 모양, 다공성, 표면의 전하, 친수성, 소수성 등의 물리적, 화학적 성질은 입자의 기능에 영향을 미치기 때문에 입자의 구조에 복잡성을 도입하고, 이를 균일하게 제어하는 것은 매우 중요하다. 또한 다양한 형태와 물리화학적 성질을 갖는 고분자입자의 디자인은 이들의 응용분야를 더욱 확장시킬 수 있다.
- [0003] 복잡한 구조의 고분자 입자를 합성하기 위한 종래의 방법은 마이크로플루이드스 기술들을 이용한다. 본 발명의 발명자들은 대한민국 등록특허 957200호 및 제1025904호에서 미세유체칩에 모노머와 모노머와 섞이지 않는 연속상 용액을 함께 주입함으로써 구형의 모노머 액적을 형성시키고 여기에 자외선을 조사하여 구형의 마이크로입자를 제조하는 방법을 제시하였다. 그러나 마이크로플루이드스 기술들은 표면 장력에 의해 모노머가 연속상 중에서 액적을 형성하기 때문에 구형에서 크게 벗어나지 못한다는 한계가 있다.
- [0004] Nature materials 2006, 5, 365-369와 Science 2007, 315, 1393-1396에서는 마이크로플루이드스를 이용하면서도 다양한 형상의 마이크로입자를 제조하는 방법을 제안하였다. 보다 구체적으로는, 미세유체 칩에서 반응성이 매우 빠른 모노머를 채널 내부로 흘리면서 하부로부터 UV를 조사하여 광중합을 유도하는 한편, 자외선이 조사되는 경로에 다양한 형상의 포토마스크를 올려놓아 해당 모양으로만 자외선이 투과되도록 함으로써 포토마스크와 동일한 형상을 갖는 마이크로입자를 제조하는 것이다.
- [0005] 상기와 같은 마이크로플루이드스의 방법은 유속 그 자체 뿐 아니라 점도, 계면장력, 채널의 모양 등 유속에 영향을 미치는 여러 가지 변수들이 마이크로입자의 크기 및 모양에 영향을 미치기 때문에 이들 변수들을 정확히 이해하고 실험조건을 정밀하게 제어해야 한다는 문제가 있다. 이외에도 미세유체 장비 내에서 형성된 액적이 흐르는 과정에서 광중합이 일어나야 하므로 복잡한 장비와 고광도의 UV 램프가 필요하며, 제조된 마이크로입자는 미처 반응하지 않은 모노머와 연속상 용매와 혼합된 상태로 존재하므로 이들을 제거하기 위한 세척과정 역시 매우 중요하다.
- [0006] 이러한 문제를 해결하기 위하여, 배치(batch) 공정에 의해 마이크로입자를 제조하는 방법들이 제안되었다. 복제 몰딩(Replica molding)을 이용한 최근의 연구는 Rolland 등(J. Amer. Chem. Soc 2005, 127, 10096-10100)이 제안하는 것과 같은 인쇄기법에 의한 것으로, 주로 의약 전달 시스템에 사용하기 위한 나노스케일의 하이드로겔 입자를 제조하는 데 이용된다. 이 방법에서는 젖음성이 없는 기판상에 모노머 용액을 떨어뜨리고 역시 젖음성이 없는 몰드를 용액 위에 올려 압착하여 인쇄한다. 이후, 몰드 위에 접착성이 있는 물질을 코팅하여 몰드로부터 마이크로입자를 회수한 후 접착성 물질을 제거하여 마이크로입자를 수득한다. 이러한 인쇄기법은 회석된 시료나 증발이 잘되는 시료를 사용하는 경우 불량이 많이 발생하며, 제조된 마이크로입자의 수거가 복잡하고 제조된 마이크로입자가 접착물질로 오염될 우려가 있다. 또한 비교적 크기가 큰 마이크로입자의 제조에 적용하는 데는 문제가 있다.
- [0007] Carlos J. Hernandez 등(J. Phys. Chem. 2007, 111 (12), pp 4477-4480)은 실리콘 웨이퍼 상에 모노머 용액을 스핀코팅한 후 광마스크를 사용하여 UV를 조사하는 것에 의해 원하는 형상에만 광중합반응이 일어나도록 하여 다양한 2차원 구조의 마이크로입자를 제조하였다.
- [0008] 상기와 같은 복제 몰딩을 사용하는 종래의 방법들은 모노머 용액 중 일부만이 마이크로입자의 제조에 사용되고 나머지는 버려지기 때문에, 값비싼 시료의 사용이 요구되는 바이오응용분야에서는 적용이 어렵다.

[0009] 이에 본 발명자들은 대한민국 공개특허 제10-2011-133843호에서 시료의 사용을 최소로 하면서도 간단한 방법에 의해 다양한 형상의 마이크로입자를 제조할 수 있는 방법을 제안한 바 있다. 그러나 다른 종래기의 복제몰딩 방법과 마찬가지로 몰드의 모양을 변화시키는 것에 의해 단면형상을 다양하게 조절할 수 있는 것에 반해, 3차원 형상은 원기둥, 사각기둥 등 기둥형상에 한정되어 표면이 오목하거나 볼록한 형태 및 복잡한 형상의 입자의 제조에는 여전히 제한이 있다. 또한 제조된 마이크로입자는 몰드를 구부리는 것에 의해 회수하게 되는 데 점착물질을 사용하는 Rolland 등의 방법에 비해 마이크로입자의 회수가 용이하기는 하지만 마이크로입자가 복제몰드의 마이크로몰드에 딱 찬 상태에서 중합되기 때문에 마이크로입자의 회수에 대한 개선도 요구된다. 따라서, 시료의 사용을 최소로 하면서도 간단한 방법에 의해 다양한 형상의 단분산성 마이크로입자를 제조하고 보다 간단하게 회수할 수 있는 방법이 요구된다.

[0010] 대한민국 특허출원 제10-2011-5847호에서는 복제 몰딩에 의한 마이크로입자의 제조방법을 더욱 개량하여 표면이 오목하거나 볼록한 형태 및 하나의 입자의 서로 다른 재료가 층상구조를 이루는 야누스(Janus) 형상의 입자를 제조할 수 있는 방법을 제시하였다. 상기 방법에 의해 3차원 구조가 보다 다양한 입자를 제조할 수 있게 되었으나, 아직까지 복제 몰딩에 의해 제조할 수 있는 마이크로입자의 구조는 제한적이다.

선행기술문헌

특허문헌

- [0011] (특허문헌 0001) 대한민국 등록특허 제957200호
(특허문헌 0002) 대한민국 등록특허 제1025904호
(특허문헌 0003) 대한민국 공개특허 제10-2011-133843호
(특허문헌 0004) 대한민국 특허출원 제10-2011-5847호

비특허문헌

- [0012] (비특허문헌 0001) J. Amer. Chem. Soc 2005, 127, 10096-10100.
(비특허문헌 0002) J. Phys. Chem. C, 2007, 111 (12), pp 4477-4480.
(비특허문헌 0003) Nature materials 2006, 5, 365-369.
(비특허문헌 0004) Science 2007, 315, 1393-1396.

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0013] 본 발명은 전술한 종래기술의 문제점을 해소하기 위하여, 시료의 사용을 최소로 하면서도 간단한 방법에 의해 복잡한 구조의 단분산성 고분자 마이크로입자를 제조하는 새로운 방법을 제공하는 것을 목적으로 한다.

과제의 해결 수단

- [0014] 전술한 목적을 달성하기 위한 본 발명은 복제몰드에서 고분자 모노머와 고분자 모노머와 혼합되지 않는 용매를 이용한 마이크로입자의 제조방법에 있어서, (A) 상기 복제몰드의 마이크로웰에 상기 고분자 모노머를 충전하는 단계; (B) 복제몰드에 대한 젖음성이 고분자 모노머에 비해 크고, 고분자 모노머에 비해 밀도가 낮으며, 하기 수식에 의해 계산되는 용해도변수 δ 가 복제몰드의 용해도변수 $-0.5 < \delta < \text{복제몰드의 용해도변수} + 4.5$ 인 조건을 만족하는 용매를 상기 고분자 모노머가 충전된 마이크로웰의 상면에 가하는 단계; 및 (C) 상기 고분자 모노머를 중합하는 단계;를 포함하는 것을 특징으로 하는 고분자 마이크로입자의 제조방법에 관한 것이다.

- [0015] 용해도변수 $\delta = (-U/V)^{1/2} (\text{cal}^{1/2} \text{cm}^{-3/2})$ (수식)
- [0016] 이때, U는 몰당 내부 에너지(molar internal energy, cal/mol), V는 몰당 부피(molar volume, cm^3/mol).
- [0017]
- [0018] 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.
- [0019] 이때, 상기 용매가 복제몰드를 효과적으로 팽윤시킬 수 있는 성질을 가지고 있다면, 용매에 의해 복제몰드가 팽윤되어 마이크로웰의 구조가 변형되고 부피는 줄어들게 된다. 이로 인해 마이크로웰 내부에 충전되어 있는 고분자 모노머 역시 모양이 변형될 뿐 아니라 마이크로웰의 부피 축소로 인해 마이크로웰의 밖으로 밀어져 나오게 되어 이로부터 복잡하고 다양한 모양의 마이크로입자를 제조할 수 있게된다. Geroge M. Whitesides 등(Anal. Chem. 2003, 75, 6544-6554)은 마이크로플루이딕스 장비를 대상으로 한 연구에서 상기 수식에 의해 계산되는 용매의 용해도변수가 상기 장비의 재질과 유사한 경우 팽윤이 더 많이 일어난다고 보고하였다. 사전 실험에 의하면, 상기 용매의 용해도변수가 용해도변수 δ 가 복제몰드의 용해도변수 $-0.5 < \delta < \text{복제몰드의 용해도변수} + 4.5$ 인 조건을 만족하는 경우 마이크로입자의 구조에 영향을 미칠 수 있을 만큼 효과적으로 복제몰드를 변형시킴을 확인할 수 있었다.
- [0020] 예를 들어, 상기 복제몰드의 재질이 용해도상수가 $7.3 \text{ cal}^{1/2} \text{cm}^{-3/2}$ 인 PDMS(Polydimethylsiloxane)인 경우에는 용해도상수의 범위는 $6.8 \sim 11.8 (\text{cal}^{1/2} \text{cm}^{-3/2})$ 일 수 있다. 상기 조건에 해당하는 용매로는 펜탄, PDMS oil, 디이소프로필아민, 헥산, 헵탄, 트리에틸아민, 에테르, 사이클로헥산, 트리클로로에틸렌, 디메톡시에탄, 자이렌, 톨루엔, 에틸 아세테이트, 벤젠, 클로로폼, 2-부타논, 테트로하이드로퓨란, 디메틸카보네이트, 클로로벤젠, 메틸렌클로라이드, 아세톤, 다이옥산, 피리딘, N-메틸피롤리돈, t-부틸알콜로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 용매를 사용하는 것이 바람직하다. 용해도상수가 복제몰드와 유사한 용매를 사용할수록 팽윤정도가 심하기 때문에, 복제몰드의 형상으로부터 변형정도가 큰 마이크로입자를 얻을 수 있다. 예를 들어, 사각형 단면의 마이크로웰을 갖는 복제몰드에 대하여, 용해도변수가 6.5로 PDMS 복제몰드를 팽윤시키지 않는 FC oil(Fluorinert[®] FC-40)을 사용한 경우에는 표면장력에 의한 영향만으로 표면이 약간 볼록해진 사각형 마이크로입자를 얻을 수 있었고, PDMS oil을 사용한 경우에는 마이크로웰의 깊이에 따라 미소구체 또는 상협하광의 기둥에 둥근머리가 있는 버섯모양의 마이크로입자를 얻을 수 있었다. 반면, 용해도변수가 $8 \text{ cal}^{1/2} \text{cm}^{-3/2}$ 인 헥사데칸의 경우에는 PDMS oil에 비해 복제몰드의 팽윤이 심하지는 않지만 일부 팽윤시키는 성질이 있기 때문에 FC oil과 PDMS oil을 사용한 경우의 중간정도에 해당하는 모양의 마이크로입자를 얻을 수 있었다.
- [0021] 하기 실시예에서는 PDMS 재질의 복제몰드에 대해서만 그 예를 기재하였으나, 본 발명은 팽윤에 의해 마이크로웰의 형상이 변화하는 것에 기반한 것으로 다른 재질의 복제몰드에도 동일하게 적용될 수 있다.
- [0022] 상기 용매를 가한 후에는 복제몰드가 충분히 팽윤될 수 있도록 상기 (B) 단계에서 상기 용매를 마이크로웰의 상면에 가한 후 1~30분간 방치하는 단계를 추가로 포함하는 것이 바람직하다. 복제몰드의 팽윤 속도는 용매의 종류에 따라 영향을 받으므로 방치시간은 용매의 종류에 따라 적절히 선택될 수 있음은 당연하다.
- [0023] 마이크로웰에 충전된 고분자 모노머에는 미소 공기방울이 존재할 수 있으므로 상기 (A) 단계와 (B) 단계 사이에, 상기 복제몰드를 진공하에서 1~30분 방치하는 단계를 추가로 포함하는 것이 바람직하다.
- [0024] 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.
- [0025] 본 발명의 핵심은 복제몰드를 팽윤시킬 수 있는 용매를 사용하여 복제몰드를 변형시키는 것에 의해 다양한 모양의 단분산성 마이크로입자를 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, 상기 정의된 특정만 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

[0026] 이상과 같이 본 발명의 고분자 마이크로입자의 제조방법에 의하면, 마이크로플루이딕스를 이용한 방법에서 요구되는 유속 등의 실험조건을 정밀하게 제어할 필요가 없고 간단한 방법에 의해 복잡한 구조의 단분산성이 높은 고분자 마이크로입자를 제조할 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0027] 도 1은 본 발명의 일실시예에 의한 마이크로입자의 제조 과정을 보여주는 개략도.
 도 2는 용매에 의한 복제몰드 및 고분자 모노머의 변형을 보여주는 현미경 사진.
 도 3은 용매의 종류에 따른 복제몰드의 팽윤정도와 고분자 모노머의 변형을 보여주는 현미경 사진.
 도 4는 용매에 의해 다양한 형상의 복제몰드가 팽윤된 것을 보여주는 현미경 사진.
 도 5는 다양한 형상의 복제몰드에 의해 생성된 마이크로입자의 현미경 사진.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0028] 이하 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.

[0029] <실시예>

[0030] 사전 준비 : 복제몰드의 제작

[0031] 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 감광제를 코팅하였다. 감광제의 코팅 높이는 제조되는 복제몰드의 마이크로웰의 깊이가 되므로 제작하고자 하는 마이크로웰의 깊이에 따라 코팅 높이를 조절하였다. 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 마이크로웰을 갖는 복제몰드를 제작하였다.

[0032] 실시예 1 : 용매의 종류에 따른 마이크로입자의 제조

[0033] 도 2에 도시된 것과 같이 깊이가 50 μ m이고, 한번의 길이가 150 μ m인 정삼각 형 단면의 마이크로웰을 갖는 복제몰드를 사용하여 마이크로입자를 제조하였다.

[0034] 보다 구체적으로, 복제몰드의 마이크로웰에 PEG-DA(polyethylene glycol diacrylate, Mw=575, Sigma-Aldrich Chemicals)를 가하여 충전하였다. 진공 챔버내에 PEG-DA가 채워진 복제 몰드를 5분간 방치하여, 마이크로웰 내

에 형성된 공기방울을 제거하였다. 마이크로웰을 채우고 남은 과량의 PEG-DA는 복제몰드를 기울이거나 피펫팁을 사용하여 캐필러리힘을 이용하여 다시 회수하여 마이크로웰의 경계까지 PEG-DA로 충전되도록 하였다. 이후 광개시제인 2,2-diethoxyacetophenone (DEAP)을 1-5 vol% 함유하는 용매로 마이크로웰의 상면을 덮도록 가하였다. 상기 용매를 가한 시점부터 CCD 카메라(Coolsnap, Photometrics, USA)가 장착된 역상 현미경(TE2000, Nikon, Japan)을 사용하여 시간의 진행에 따른 이미지의 변화를 관측하였다. 용매를 가한 지 20분이 경과하면, 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. 용매로는 PDMS oil(Dow Corning) 또는 Fluorinert[®] FC-40(Sigma)을 사용하였다. 도 2는 상기 방법에 의해 마이크로입자가 제조되는 원리를 설명하는 모형도 및 현미경 사진이다.

[0035] 먼저 도 2의 (A)는 상기 용매로 PDMS oil을 사용하여 제조되는 마이크로입자에 관한 것으로, PDMS oil은 PDMS 재질의 복제몰드를 팽윤시키는 성질이 있다. (A)의 사진은 PDMS oil 첨가 20분 후의 현미경 사진과 이를 더욱 명확하게 나타낸 모형도 및 제조된 마이크로입자의 현미경 사진이다. PDMS oil이 첨가되면 마이크로웰이 팽윤되면서 마이크로웰의 내부 공간이 수축되며, 이로 인해 마이크로웰 내에 충전된 PEG-DA가 마이크로웰 밖으로 밀려나와 미소구체가 형성된다. 도 2의 (B)와 (C)는 PDMS oil을 가한 시점으로부터 시간의 경과에 따른 복제몰드 및 PDMS의 변형을 보여준다.

[0036] 도 3은 상기 방법에 의해 사각형 단면의 마이크로웰을 갖는 복제몰드에 PEG-DA와 용매를 가하고 20분 간 방치한 후의 역상 현미경 사진이다. 도 3의 (A)는 용매로 PDMS 복제몰드를 전혀 팽윤시키지 않는 FC oil을 사용한 경우의 사진이며, (C)는 PDMS 복제몰드를 큰 비율로 팽윤시키는 PDMS oil을 사용한 경우의 사진이고, (B)는 PDMS 복제몰드를 적은 비율로 팽윤시키는 헥사데칸을 사용한 경우의 사진이다. 도 3에서 확인할 수 있듯이 FC oil은 복제몰드를 팽윤에 의해 변형시키지 않으므로 사각형 입자가 생성되었으며, PDMS oil에 의해서는 복제몰드의 팽윤에 의해 마이크로웰의 부피가 크게 감소되며 모양이 변형되어 미소구체가 형성되었다. 헥사데칸은 복제몰드를 일부 팽윤시키므로 사각형과 구형의 중간 형태의 마이크로입자가 생성되었다.

[0037]

[0038] 실시예 2 : 여러 가지 모양의 복제몰드를 이용한 마이크로입자의 제조

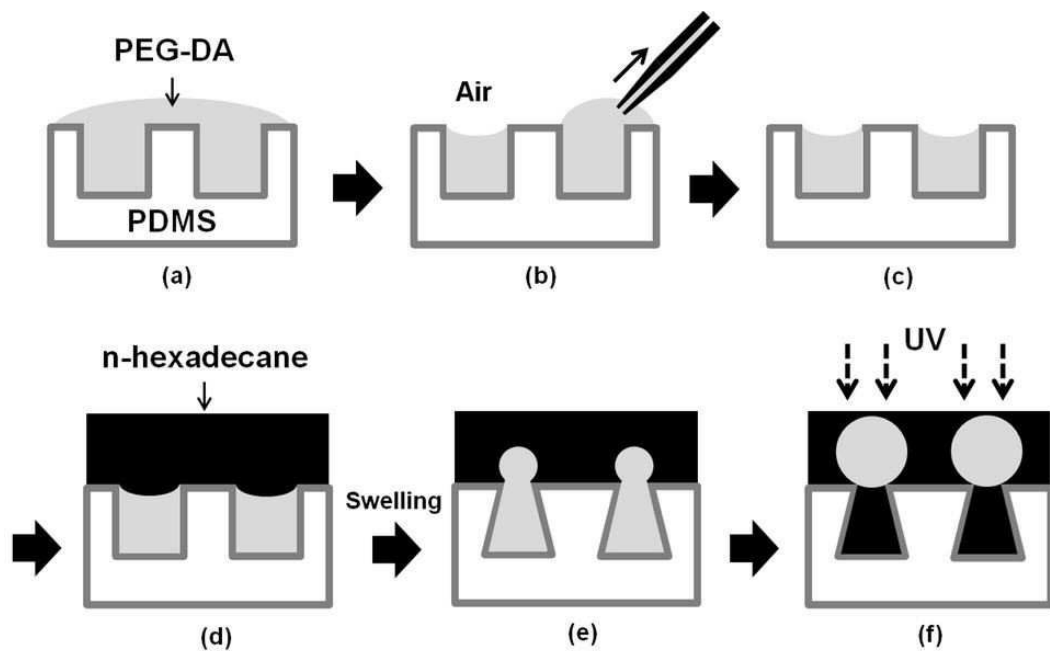
[0039] 복제몰드의 마이크로웰의 형상이 제조되는 마이크로입자의 모양에 어떤 영향을 미치는 지 확인하기 위하여, 여러 가지 모양의 마이크로웰을 갖는 복제몰드에 대해, 상기 방법에 의해 PEG-DA와 PDMS oil을 가하고 20분 간 방치한 후 CCD 카메라가 장착된 역상 현미경으로 이미지를 관측하였다. 도 4는 마이크로웰의 형상의 변화를 보여주는 모식도 및 현미경 사진이다. 도 4에서 볼 수 있듯이 원형의 단면을 갖는 마이크로웰은 모든 방향에서 일정한 정도로 팽윤되기 때문에 마이크로웰의 직경은 다소 줄어들지만 원형의 단면 형태는 유지된다. 반면, 삼각형이나 사각형과 같이 변과 모서리가 있는 단면을 갖는 마이크로웰은 모서리 부분에 비해 변 부분에서 팽윤에 의한 변화가 크기 때문에, 마이크로웰의 단면 형태에 왜곡이 생긴다. 또한 다각형의 단면에서도 변의 수가 적을수록 팽윤 전과 후의 마이크로웰의 부피변화가 크기 때문에 더 많은 양의 PEG-DA가 마이크로웰의 밖으로 밀려나오게 되어 형상의 변화가 더욱 심하였다.

[0040] 마이크로웰의 팽윤 정도와 그에 따른 부피의 변화는 마이크로웰의 단면 모양 뿐 아니라 직경/깊이에 따라서도 영향을 받기 때문에 최종적으로 제조되는 마이크로입자의 형상은 마이크로웰의 깊이에 의해서도 제어할 수 있다.

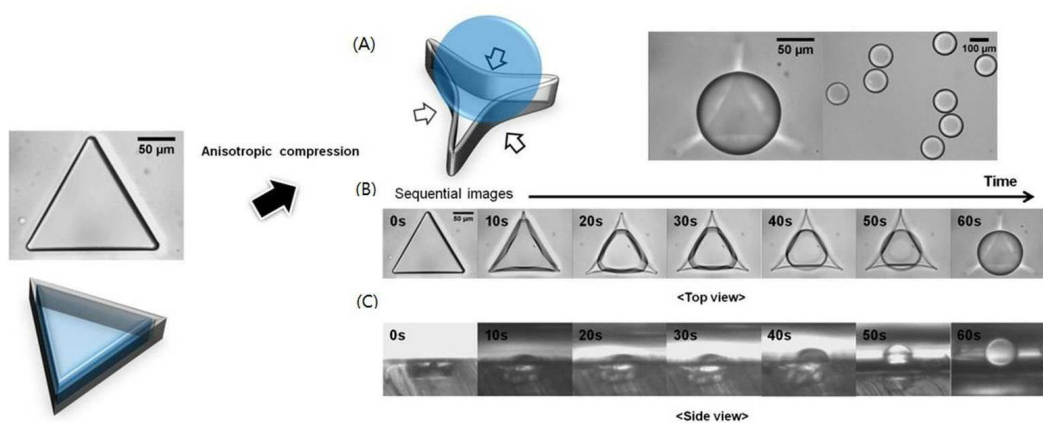
[0041] 도 5는 여러 가지 형태의 단면과 직경/깊이의 마이크로웰을 갖는 복제몰드를 이용하여 실시예 1의 방법으로 제조된 마이크로입자의 현미경 사진이다. 이때, 마이크로웰의 깊이는 60 μ m로 고정하였으며, 직경은 30~200 μ m로 변화시켰다. 도 4에서 확인할 수 있듯이 생성되는 마이크로입자의 모양은 마이크로웰의 단면 및 깊이에 따라 다양하게 조절할 수 있었다. 단면이 원인 경우에는 마이크로입자의 상면이 볼록해지는 정도에 그쳤으나, 단면이 다각형인 경우에는 마이크로웰에서 밀려나온 PEG-DA의 양에 따라 구 또는 반구의 형상을 하였으며, 특히 다각형의 변의 수가 작을수록 마이크로웰 구조의 변형이 크기 때문에 더 복잡한 구조의 마이크로입자를 제조할 수 있었다. 마이크로웰의 깊이/직경이 작은 경우에는 마이크로웰에서 밀려나온 PEG-DA가 미소구체를 형성하는 것을 확인할 수 있었다.

도면

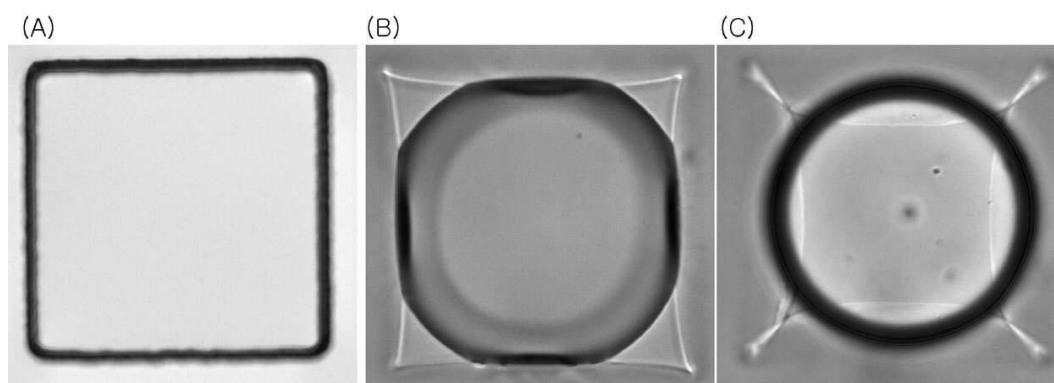
도면1



도면2

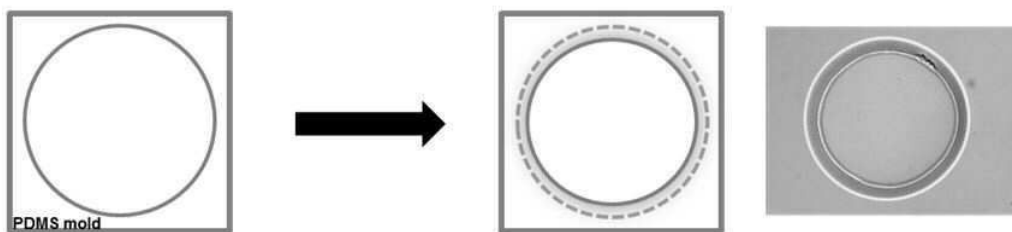


도면3

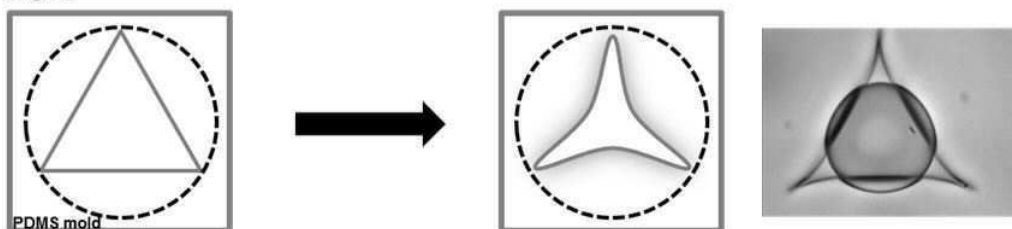


도면4

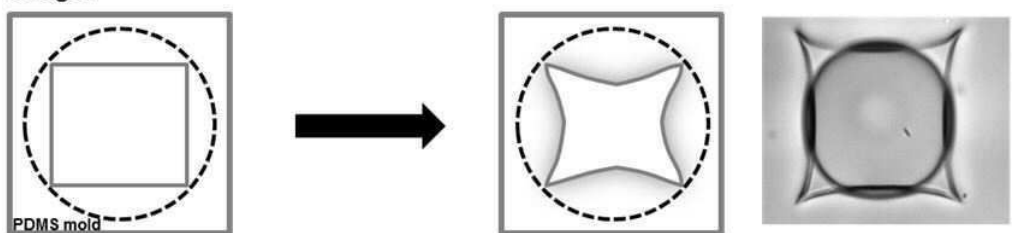
(a) Circle



(b) Trigon



(c) Tetragon



도면5

