



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2015-0138298

(43) 공개일자 2015년12월09일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C12M 1/26 (2006.01) *B01D 39/10* (2006.01)

C12M 1/12 (2006.01) *C12N 5/09* (2010.01)

C23C 18/08 (2006.01) *C23C 18/16* (2006.01)

G01N 1/40 (2006.01)

(52) CPC특허분류

C12M 1/26 (2013.01)

B01D 39/10 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2015-7031035

(22) 출원일자(국제) 2014년03월04일

심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2015년10월28일

(86) 국제출원번호 PCT/JP2014/055439

(87) 국제공개번호 WO 2014/162810

국제공개일자 2014년10월09일

(30) 우선권주장

61/808,244 2013년04월04일 미국(US)

(71) 출원인

히타치가세이가부시끼가이샤

일본국 도쿄도 치요다쿠 마루노우치 1초메 9반 2고

(72) 발명자

다카이, 겐지

일본 3080861 이바라키켄 치쿠세이시 모리소에지마 1919반치 히타치가세이가부시끼가이샤 내

야기, 사토미

일본 3080861 이바라키켄 치쿠세이시 모리소에지마 1919반치 히타치가세이가부시끼가이샤 내

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

장수길, 박보현

전체 청구항 수 : 총 19 항

(54) 발명의 명칭 생체 물질 포획용 필터

(57) 요약

금 이외의 금속으로 제작된 생체 물질 포획용 필터의 표면에 금 도금이 실시되어 있고, 금 도금이 무전해 금 도금인 것을 특징으로 하는 생체 물질 포획용 필터를 개시한다.

(52) CPC특허분류

C12M 1/12 (2013.01)
C12N 5/0693 (2013.01)
C23C 18/08 (2013.01)
C23C 18/16 (2013.01)
G01N 1/4005 (2013.01)
B01D 2239/0478 (2013.01)
C12N 2509/00 (2013.01)

(72) 발명자

스즈키, 다카히로

일본 3080861 이바라키켄 치쿠세이시 모리소에지마
1919반치 히타치가세이가부시끼가이샤 내

에지리, 요시노리

일본 3080861 이바라키켄 치쿠세이시 모리소에지마
1919반치 히타치가세이가부시끼가이샤 내

야마모토, 히로시

일본 3088521 이바라키켄 치쿠세이시 오가와 1500
반치 히타치가세이가부시끼가이샤 내

다카하시, 아키오

일본 3088521 이바라키켄 치쿠세이시 오가와 1500
반치 히타치가세이가부시끼가이샤 내

명세서

청구범위

청구항 1

금 이외의 금속으로 제작된 생체 물질 포획용 필터의 표면에 금 도금이 실시되어 있고, 금 도금이 무전해 금 도금인 것을 특징으로 하는, 생체 물질 포획용 필터.

청구항 2

제1항에 있어서, 무전해 금 도금이 시안을 포함하지 않는 것을 특징으로 하는, 생체 물질 포획용 필터.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 생체 물질 포획용 필터가 니켈을 주성분으로 하는 것을 특징으로 하는, 생체 물질 포획용 필터.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, 생체 물질 포획용 필터가 은을 주성분으로 하는 것을 특징으로 하는, 생체 물질 포획용 필터.

청구항 5

제1항 또는 제2항에 있어서, 생체 물질 포획용 필터가 팔라듐을 주성분으로 하는 것을 특징으로 하는, 생체 물질 포획용 필터.

청구항 6

제1항 또는 제2항에 있어서, 생체 물질 포획용 필터가 구리를 주성분으로 하는 것을 특징으로 하는, 생체 물질 포획용 필터.

청구항 7

제1항 또는 제2항에 있어서, 생체 물질 포획용 필터가 니켈, 은, 팔라듐 또는 구리를 포함하는 합금을 주성분으로 하는 것을 특징으로 하는, 생체 물질 포획용 필터.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 무전해 금 도금이, 치환형 금 도금과, 치환형 금 도금 상에 존재하는 환원형 금 도금의 조합을 포함하는 것을 특징으로 하는, 생체 물질 포획용 필터.

청구항 9

제8항에 있어서, 치환형 금 도금이 아황산금을 포함하는 비(非)시안형인 것을 특징으로 하는, 생체 물질 포획용 필터.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 금 도금의 두께가 0.05 μ m 이상 1 μ m 이하인 것을 특징으로 하는, 생체 물질 포획용 필터.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 생체 물질이 세포인 것을 특징으로 하는, 생체 물질 포획용 필터.

청구항 12

제11항에 있어서, 세포가 암세포인 것을 특징으로 하는, 생체 물질 포획용 필터.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 금 도금 상에 유기 물질에 의한 표면 처리가 실시되어 있는 것을 특징으로 하는, 생체 물질 포획용 필터.

청구항 14

제13항에 있어서, 유기 물질이 금 도금 상의 금에 배위결합하고 있는 것을 특징으로 하는, 생체 물질 포획용 필터.

청구항 15

제13항 또는 제14항에 있어서, 유기 물질이 머캅토기, 술폰드기 및 디술폰드기로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 하나의 관능기를 갖는 화합물인 것을 특징으로 하는, 생체 물질 포획용 필터.

청구항 16

제13항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 유기 물질 상에 생체 적합성을 갖는 중합체가 화학적으로 흡착되어 있는 것을 특징으로 하는, 생체 물질 포획용 필터.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 생체 물질 포획용 필터의 관통 구멍의 개구 형상이 원, 타원, 코너가 둥근 직사각형, 직사각형 및 정사각형으로 이루어지는 군에서 선택되는 하나 이상의 형상을 포함하는 것을 특징으로 하는, 생체 물질 포획용 필터.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 생체 물질 포획용 필터의 관통 구멍의 개구 형상이 직사각형 및 코너가 둥근 직사각형으로 이루어지는 군에서 선택되는 하나 이상의 형상을 포함하고, 그의 짧은 변의 길이가 5 μ m 이상 15 μ m 이하인 것을 특징으로 하는, 생체 물질 포획용 필터.

청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 생체 물질 포획용 필터의 막 두께가 3 μ m 이상 50 μ m 이하인 것을 특징으로 하는, 생체 물질 포획용 필터.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 혈중 순환 암세포(Circulating Tumor Cell, 이하, CTC라고 함)를 효율적으로 포획할 수 있는 필터에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 암세포 농축의 연구·임상적 의의는 극히 커, 혈액 중의 암세포를 농축할 수도 있는가 하면, 암의 진단에 응용할 수 있다. 예를 들어 암의 예후 및 치료의 가장 중요한 요인은 초진 시 및 처치 시에 있어서의 암세포의 전이의 유무이다. 암세포의 초기의 확산이 말초혈 중에 이르렀을 경우, CTC를 검출하는 것은 암의 병상 진행을 판단하는 유용한 수단이다. 그러나 혈액 중에는 적혈구, 백혈구 등의 혈액 성분이 압도적으로 많이 존재하기 때문에, 극히 소량의 CTC의 검출은 곤란하다.

[0003] 최근 들어, 파틸렌을 사용한 수지 필터를 사용함으로써 소량의 CTC를 효율적으로 검출하는 방법이 제안되어 있다(특허문헌 1).

[0004] 또는 수지 대신 금속을 사용한 필터를 사용함으로써 필터의 강도를 향상시켜, 백혈구와 암세포 변형능의 차이에 의하여 분리하는 방법도 제안되어 있다(특허문헌 2).

선행기술문헌

특허문헌

- [0005] (특허문헌 0001) 국제 공개 제2010/135603호
(특허문헌 0002) 일본 특허 공개 제2013/42689호

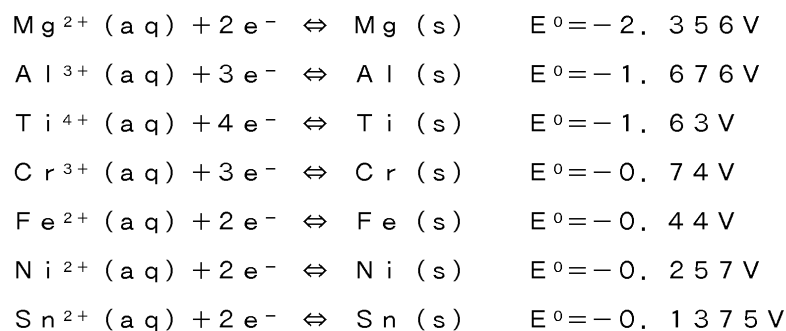
비특허문헌

- [0006] (비특허문헌 0001) 『화학 편람 기초편』 일본 화학회 편, 마루젠, 개정 4판, 1993년
(비특허문헌 0002) A. Yamamoto et al., J. Biomed. Mater. Res., 39, 331 (1998)

발명의 내용

해결하려는 과제

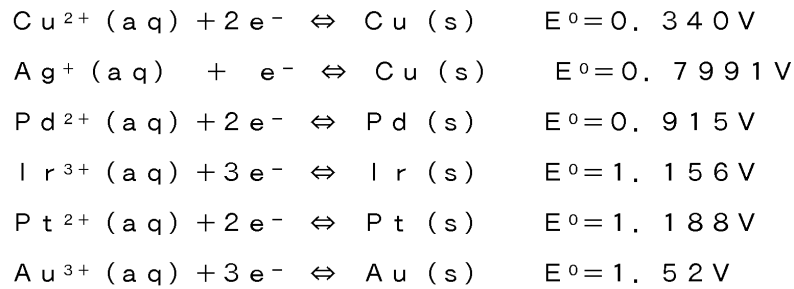
- [0007] 발명자들은 금속을 사용한 필터의 검토를 진척시키는 가운데, 이하에 나타내는 과제가 존재하는 것을 알 수 있었다.
- [0008] 즉, 이온화 경향이 수소보다도 높은 금속, 예를 들어 Mg, Al, Ti, Cr, Fe, Ni, Sn 등은, 에틸렌디아민4아세트산 디나트륨(EDTA), 시트르산, 불화나트륨 등의 강력한 착화제가 존재하면 용해되어 버린다. 또한 이 EDTA, 시트르산, 불화나트륨은 체외용 혈액 응고제로서 사용된다. 상기 특허문헌 2에서는 혈액 응고제로서 EDTA가 사용되고 있다.
- [0009] 이온화 경향은 수용액 중에 있어서의 수화이온과 단체 금속 사이의 표준 산화 환원 전위의 순으로 표시된다. 이때 수화 금속 이온은, 무한 희석 상태인 가상적인 1mol/kg의 이상 용액 상태를 기준으로 하며, 그의 표준 산화 환원 전위와, 수화 금속 이온의 표준 생성 기브스 자유 에너지 변화는, 이하의 (식 1)의 관계가 있다. 여기서 F는 패러데이 상수, z는 이온의 전하이다.
- [0010] $\Delta_f G^0 = zFE^0$ (식 1)
- [0011] 이하, 비특허문헌 1로부터 인용한 대표적인 표준 산화 환원 전위를 나타낸다.
- [0012] 비(卑)금속



- [0013]
- [0014] 수소
- [0015] $2 \text{H}^+ (\text{aq}) + 2 \text{e}^- \rightleftharpoons \text{H}_2 (\text{g}) \quad E^0 = 0 \text{ V}$

[0016]

귀금속



[0017]

[0018]

상기 중에서 수소보다도 표준 산화 환원 전위가 낮은 비금속은, 수중에 포함되는 H^{+} 에 의하여 산화되어 버린다. 특히 그의 경향은 H^{+} 농도가 높은 산성 용액에 있어서 현저하다. 그 중에, 앞서 설명한 EDTA와 같은 착형 성능이 높은 물질이 존재하면 비금속이 용해되고 변색된다.

[0019]

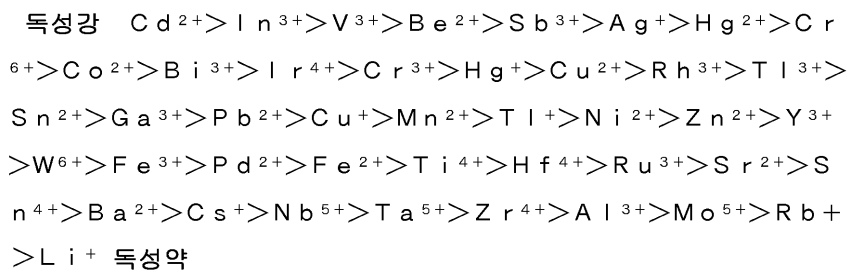
스테인레스강(예를 들어 니켈/크롬/철 합금 등)은 이러한 과제의 대책으로서 고안된 금속이지만, 후술하는 전기 도금에 의한 스테인레스의 형성은 기술적으로 확립되어 있지 않다.

[0020]

따라서 귀금속을 사용한다는 발상이 나타나는데, 전기 도금 가능한 귀금속으로서는 Au, Ag, Ir, Pd, Pt, Cu 등을 들 수 있다. 그 중에서도 표준 산화 환원 전위가 높은 Ir, Pt, Au는, 강력한 산화제와 착화제를 갖는 일부 액체(왕수 등)에밖에 용해되지 않는다. 그 중에서도 산화 환원 전위가 가장 높은 Au는 가장 용해되기 어려우며, 두 번째로 산화 환원 전위가 높은 Pt는 그 다음으로 용해되기 어렵다.

[0021]

또한 Au를 제외한 금속은 세포 독성이 있는 것으로 알려져 있다. 예를 들어 세포 독성에 관한 금속의 서열을 나타낸 논문으로 비특허문헌 2가 있다. 비특허문헌 2에 의하면 금속 이온의 독성은 하기와 같이 되어 있다. Ag, Ir과 같은 귀금속도 세포 독성이 높다.



[0022]

[0023]

이상의 이유로부터, Au로 필터를 제작한다는 것은 한 가지 유망한 수단으로서 존재할 수 있다. 단, Au는 고가여서 비용을 압박한다.

[0024]

또한 금속은 혈액 성분과의 친화성이 나쁘므로, 생체 적합성 물질을 금속 표면에 처리하는 것을 상정하면, 산화 피막을 형성하는 금속은 표면 상태가 안정되어 있지 않기 때문에 생체 적합성 물질이 흡착되기 어렵다는 등의 문제가 있다.

[0025]

본 발명은 종래의 CTC 포착용 필터를 개선하는 것이며, 종래의 금속 필터의 내압성을 유지하면서 방청성을 부여하고 세포 독성을 저감시켜, 생체 적합성을 향상시키는 것을 목적으로 한다.

과제의 해결 수단

[0026]

본 발명자들은 예의 검토한 결과, 금 이외의 금속으로 제작된 생체 물질 포획용 필터의 표면에 무전해 금 도금을 실시함으로써, 상기 과제를 해결할 수 있음을 알아내었다.

[0027]

즉, 본 발명은, 금 이외의 금속으로 제작된 생체 물질 포획용 필터의 표면에 금 도금이 실시되어 있고, 금 도금이 무전해 금 도금인 것을 특징으로 하는, 생체 물질 포획용 필터를 제공한다.

[0028]

무전해 금 도금이 시안을 포함하지 않을 수도 있다.

- [0029] 생체 물질 포획용 필터가 니켈, 은, 팔라듐 또는 구리를 주성분으로 할 수도 있고, 니켈, 은, 팔라듐 또는 구리를 포함하는 합금을 주성분으로 할 수도 있다.
- [0030] 무전해 금 도금이, 치환형의 금 도금과, 치환형 금 도금 상에 존재하는 환원형 금 도금의 조합을 포함하는 것일 수도 있다.
- [0031] 치환형 금 도금이 아황산금을 포함하는 비(非)시안형의 것일 수도 있다.
- [0032] 금 도금의 두께가 0.05 μm 이상 1 μm 이하일 수도 있다.
- [0033] 생체 물질이 세포일 수도 있고 암세포일 수도 있다.
- [0034] 금 도금 상에 유기 물질에 의한 표면 처리가 실시되어 있을 수도 있고, 유기 물질이 금 도금 상의 금에 배위결합하고 있을 수도 있으며, 유기 물질이 머캅토기, 술폰드기 및 디술폰드기로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 하나의 관능기를 갖는 화합물일 수도 있고, 유기 물질 상에 생체 적합성을 갖는 중합체가 화학적으로 흡착되어 있을 수도 있다.
- [0035] 생체 물질 포획용 필터의 관통 구멍의 개구 형상이 원, 타원, 코너가 둥근 직사각형, 직사각형 및 정사각형으로 이루어지는 군에서 선택되는 하나 이상의 형상을 포함하고 있을 수도 있다. 생체 물질 포획용 필터의 관통 구멍의 개구 형상이 직사각형 및 코너가 둥근 직사각형으로 이루어지는 군에서 선택되는 하나 이상의 형상을 포함하고, 그의 짧은 변의 길이가 5 μm 이상 15 μm 이하일 수도 있다.
- [0036] 생체 물질 포획용 필터의 막 두께가 3 μm 이상 50 μm 이하일 수도 있다.

도면의 간단한 설명

- [0037] 도 1은, 금속 피복 적층판(MCL)에 박리가 가능한 구리박(구리 도금을 행하는 경우에는 Ni박)을 접합한 기관을 사용하여 금속제 박막 필터를 제조하는 방법을 도시하는 개략 단면도이다. (A)는 기관으로서 사용하는 박리가 가능한 구리박(구리 도금을 행하는 경우에는 Ni박)이 구비된 MCL, (B)는 기관에의 포토레지스트 라미네이트, (C)는 포토마스크를 중첩시킨 포토레지스트 노광, (D)는 미노광부의 포토레지스트 현상 제거, (E)는 포토레지스트로 덮여 있지 않은 부분의 전주 도금, (F)는 MCL로부터의 전주 도금층을 형성한 박리가 가능한 구리박 박리, (G)는 약액에 의한 화학적 용해로의 박리가 가능한 구리박 제거에 의한 자립막 형성, (H)는 자립막 내에 남은 포토레지스트를 제거하고 관통 구멍을 형성하는 공정이다. 또한 (I)는 무전해 금 도금을 행하는 공정이다.
- 도 2는, 구리판(구리 도금을 행하는 경우에는 Ni판)을 사용하여 금속제 박막 필터를 제조하는 방법을 도시하는 개략 단면도이다. (A)는 기관으로서 사용하는 구리판, (B)는 구리판에의 포토레지스트 라미네이트, (C)는 포토마스크를 중첩시킨 포토레지스트 노광, (D)는 미노광부의 포토레지스트 현상 제거, (E)는 포토레지스트로 덮여 있지 않은 부분의 전주 도금, (F)는 케미컬 에칭으로의 구리판 제거에 의한 자립막 형성, (G)는 자립막 내에 남은 포토레지스트를 제거하고 관통 구멍을 형성하는 공정이며, (H)는 무전해 금 도금을 행하는 공정이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0038] 도 1을 이용하여 발명의 상세한 설명을 행한다. 이하, 필터 제작 방법을 예시함과 함께, 필터의 설명을 행한다.
- [0039] 먼저, 박리가 가능한 구리박(구리 도금을 행하는 경우에는 Ni박)이 구비된 수지층을 준비한다. 다음으로, 기관 상에 포토레지스트를 준비한다. 이 포토레지스트의 두께는 나중의 도체의 두께의 1.0배 내지 2.0배가 바람직하다. 이 두께가 얇으면 나중에 레지스트 박리가 곤란해지고, 두꺼우면 회로 형성성이 곤란해진다. 구체적으로는 15 내지 50 μm 의 두께가 바람직하다. 다음으로, 포토마스크를 중첩시켜 포토레지스트 노광을 행한다. 다음으로, 알칼리 용액 등으로 미노광부의 포토레지스트 현상 제거를 행한다. 다음으로, 패턴 전기 도금에 의하여, 포토레지스트로 덮여 있지 않은 부분에 도금을 행한다. 이 도금의 부분이 필터의 재질로 된다. 포토레지스트인 감광성 수지 조성물로서는 네가티브형 감광성 수지 조성물이 바람직하다. 네가티브형 감광성 수지 조성물은 적어도 바인더 수지, 불포화 결합을 갖는 광중합성 화합물, 광중합 개시제를 포함하는 것이 바람직하다.
- [0040] 필터의 재질은 금속이다. 금속의 주성분으로서는 니켈, 은, 팔라듐 및 구리 중 어느 하나, 또는 이들의 합금이 바람직하다. 이상의 금속은 전기 도금 가능하다.
- [0041] 전해 니켈 도금으로서는 와트욕(황산니켈, 염화니켈, 붕산이 주성분), 술폰민산욕(술폰민산니켈, 붕산이

주성분), 스트라이크옥(염화니켈, 염화수소가 주성분) 등을 들 수 있다.

[0042] 전해 은 도금으로서는 시안화은칼륨, 타르타르산칼륨을 주성분으로 하는 욕을 들 수 있다.

[0043] 전해 팔라듐 도금으로서는 수용성 팔라듐염과 나프탈렌술포산 화합물을 포함하는 욕을 들 수 있다.

[0044] 전해 구리 도금으로서는 황산구리와 황산, 염화물 이온을 주성분으로 하는 욕을 들 수 있다.

[0045] 이들 도금욕을 사용하여 전해 도금을 행한다. 전해 도금 시의 전류 밀도는 0.3 내지 4A/dm²의 범위가 바람직하고, 0.5 내지 3A/dm²의 범위인 것이 보다 바람직하다. 전류 밀도를 4A/dm² 이하로 함으로써 까슬까슬함의 발생을 억제할 수 있고, 전류 밀도를 0.3A/dm² 이상으로 함으로써 금속의 결정립이 충분히 성장하여 배리어층으로서의 효과가 높아지기 때문에, 본 실시 형태의 효과가 양호하게 얻어지게 된다.

[0046] 도금을 행할 때의 레지스트의 개소가 관통 구멍의 개소로 된다. 관통 구멍의 개구 형상으로서 원, 타원, 정사각형, 직사각형, 코너가 둥근 직사각형, 다각형 등을 예시할 수 있다. 효율적으로 대상으로 하는 성분을 포획할 수 있는 관점에서는 원, 직사각형, 또는 코너가 둥근 직사각형이 바람직하다. 또한 필터의 눈 막힘 방지의 관점에서는 코너가 둥근 직사각형이 특히 바람직하다.

[0047] 포획 대상으로 하는 성분의 크기에 따라 구멍 직경을 설정한다. 본 명세서에 있어서 개구 형상이 타원, 직사각형, 다각형 등의 원 이외의 형상에 있어서의 구멍 직경이란, 각각의 관통 구멍을 통과할 수 있는 구의 직경의 최댓값으로 한다. 관통 구멍의 구멍 직경은, 예를 들어 개구 형상이 직사각형인 경우, 그 직사각형의 짧은 변의 길이로 되고, 개구 형상이 다각형인 경우, 그 다각형의 내접원의 직경으로 된다. 개구 형상이 직사각형 또는 코너가 둥근 직사각형인 경우, 포획 대상으로 하는 성분이 관통 구멍에 포획된 상태에도 개구부에 있어서 개구 형상의 긴 변 방향으로 간극이 발생한다. 이 간극을 통하여 액체가 통과 가능하기 때문에 필터의 눈 막힘을 방지할 수 있다. 금속 필터의 짧은 변의 길이는 5 내지 15 μ m가 바람직하고, 7 내지 9 μ m가 더욱 바람직하다.

[0048] 금속 필터의 관통 구멍의 평균 개구율은 5 내지 50%가 바람직하고, 10 내지 40%이 보다 바람직하며, 10 내지 30%가 특히 바람직하다. 여기서 개구율이란, 필터 전체의 면적에 대한 관통 구멍이 차지하는 면적의 비율을 말한다. 평균 개구율은 눈 막힘 방지의 관점에서 클수록 바람직하지만, 50%를 초과하면 필터의 강도가 저하되거나 가공이 곤란해지거나 하는 경우가 있다. 또한 5%보다 작으면 눈 막힘을 발생시키기 쉬워지기 때문에 필터의 농축 성능이 저하되는 경우가 있다.

[0049] 금속 필터의 두께는 3 내지 50 μ m인 것이 바람직하고, 5 내지 40 μ m인 것이 보다 바람직하며, 5 내지 30 μ m인 것이 특히 바람직하다. 필터의 막 두께가 3 μ m 미만인 경우에는 필터의 강도가 저하되어 취급성이 곤란해지는 경우가 있다. 반대로 50 μ m를 초과하면, 가공 시간이 길어지는 것에 의한 생산성 저하, 필요 이상의 재료 소비에 의한 비용적인 불리, 미세 가공 그 자체가 곤란해질 것이 염려된다.

[0050] 이상, 회로 형성 후, 수지층을 박리하고 구리박을 에칭함으로써 금속 필터(도 1의 (H) 또는 도 2의 (G))가 완성된다.

[0051] 다음으로, 필터에 남아 있는 레지스트를 강알칼리에 의하여 제거한다. 강알칼리로서는 0.1 내지 10wt%의 NaOH 또는 KOH 수용액이 바람직하다. 박리를 촉진하기 위하여 모노에탄올아민(1 내지 20vol%) 등을 첨가할 수도 있다. 박리가 곤란한 경우에는 과망간산나트륨, 과망간산칼륨 등에 알칼리(0.1 내지 10wt%의 NaOH 또는 KOH)를 첨가한 액으로 레지스트를 제거할 수도 있다.

[0052] 레지스트를 제거한 필터에 대해서는 금 도금을 행하면 좋다. 금은 상술한 바와 같이, 모든 금속 중에서 가장 산화 환원 전위가 높고 세포 독성이 없다고 한다. 장기 보존에서의 변색 등도 거의 없다.

[0053] 금 도금을 전해로 행하는 경우에는 두께 변동이 커져, 필터의 구멍 직경의 정밀도에 영향이 나타나기 쉽기 때문에 바람직하지 않다. 따라서 금 도금은 무전해로 행한다.

[0054] 무전해 금 도금은 치환 도금을 행하는 것만으로도 효과가 있지만, 치환 도금과 환원 도금을 조합한 쪽이 효과가 크다.

[0055] 무전해 금 도금 전의 금속 필터는 표면이 산화되어 있는 경우가 있다. 따라서 산화 피막의 제거를 행하는데, 여기서는 금속 이온과 착체를 형성하는 화합물이 들어간 수용액으로 세정하면 좋다.

[0056] 구체적으로는 시안류, EDTA류, 시트르산류가 들어간 수용액이 좋다.

[0057] 그 중에서도 시트르산류는 금 도금의 전처리로서 최적이다. 구체적으로는 시트르산의 무수물, 시트르산의 수화

물, 시트르산염 또는 시트르산염의 수화물이면 되며, 구체적으로는 시트르산 무수물, 시트르산1수화물, 시트르산나트륨, 시트르산칼륨 등을 사용할 수 있다. 그의 농도는 0.01 내지 3mol/ℓ 인 것이 바람직하고, 0.03 내지 2 mol/ℓ 인 것이 보다 바람직하며, 0.05 내지 1mol/ℓ 의 범위인 것이 특히 바람직하다. 0.01mol/ℓ 이상으로 함으로써 무전해 금 도금층과 금속 필터의 밀착성이 향상된다.

[0058] 3mol/ℓ 를 초과했을 경우, 효과가 향상되지 않는 데다 경제적으로 바람직하지 않다.

[0059] 시트르산을 포함하는 용액에의 침지는 70℃ 내지 95℃에서 1 내지 20분 간 행하면 좋다.

[0060] 시트르산을 포함하는 용액은, 발명의 효과가 얻어지는 범위에서 도금액 등에 포함되는 환원제, pH 조정제 등의 완충제를 첨가하는 것도 가능하지만, 환원제, pH 조정제 등은 소량이 바람직하고, 시트르산만의 수용액이 가장 바람직하다. 시트르산을 포함하는 용액의 pH는 바람직하게는 5 내지 10이고, 보다 바람직하게는 6 내지 9이다.

[0061] pH 조정제로서는 산 또는 알칼리이면 특별히 한정되지 않으며, 산으로서는 염산, 황산, 질산 등을 사용할 수 있고, 알칼리로서는 수산화나트륨, 수산화칼륨, 탄산나트륨 등의 알칼리 금속, 알칼리 토금속의 수산화물 용액을 들 수 있다. 상술한 바와 같이 시트르산의 효과를 저해하지 않는 범위에서 사용할 수 있다. 또한 시트르산을 포함하는 용액에 질산을 100ml/ℓ 와 같은 고농도로 함유시키면, 시트르산만을 포함하는 용액으로 처리했을 경우와 비교하여 접착성을 개선하는 효과가 저하된다.

[0062] 환원제로서는 환원성이 있는 것이면 특별히 한정되지 않으며, 차아인산, 포름알데히드, 디메틸아민보란, 수소화붕소나트륨 등을 들 수 있다.

[0063] 다음으로, 치환 금 도금을 행한다. 치환 금 도금에는 시안옥과 비시안옥이 있는데, 환경 부하 및 잔존 시의 세포 독성을 생각하면 비시안 옥이 바람직하다. 비시안 옥에 포함되는 금염으로서는 염화금산염, 아황산금염, 티오황산금염, 티오말산금염이 예시 가능하다. 금염은 1종만 사용할 수도 있고, 2종 이상을 조합하여 사용할 수도 있다.

[0064] 또한 시안계의 옥은 금속을 용해시키는 효과가 너무 강하기 때문에, 금속에 따라서는 용해되어 핀 홀이 발생하기 쉽다. 상기와 같이 전처리를 충분히 행하는 경우에는 비시안계의 도금옥이 바람직하다.

[0065] 금의 공급원으로는 아황산금이 특히 바람직하다. 아황산금으로서는 아황산금나트륨, 아황산금칼륨, 아황산금암모늄 등이 좋다.

[0066] 금 농도는 0.1g/ℓ 내지 5g/ℓ 의 범위가 바람직하다. 0.1g/ℓ 미만이면 금이 석출되기 어렵고, 5g/ℓ 를 초과하면 액이 분해되기 쉬워진다.

[0067] 치환 금 도금 옥에는 금의 착화제로서 암모늄염 또는 에틸렌디아민테트라아세트산염이 들어 있으면 좋다. 암모늄염으로서는 염화암모늄, 황산암모늄을 들 수 있고, 에틸렌디아민테트라아세트산염으로서는 에틸렌디아민테트라아세트산, 에틸렌디아민테트라아세트산나트륨, 에틸렌디아민테트라아세트산칼륨, 에틸렌디아민테트라아세트산암모늄을 사용한다. 암모늄염의 농도는 7×10^{-3} mol/ℓ 내지 0.4mol/ℓ 의 범위에서 사용하는 것이 바람직하고, 암모늄염의 농도가 이 범위 외이면 액이 불안정해지는 경향이 있다. 에틸렌디아민테트라아세트산염의 농도는 2×10^{-3} mol/ℓ 내지 0.2mol/ℓ 의 범위에서 사용하는 것이 바람직하고, 에틸렌디아민테트라아세트산염의 농도가 이 범위 외이면 액이 불안정해지는 경향이 있다.

[0068] 액을 안정적으로 유지하기 위하여 0.1g/ℓ 내지 50g/ℓ 의 아황산염이 들어 있으면 좋다. 아황산염으로서는 아황산나트륨, 아황산칼륨, 아황산암모늄 등을 들 수 있다.

[0069] pH 조정제로서 pH를 낮추는 경우에는 염산 또는 황산을 사용하는 것이 바람직하다. 또한 pH를 높이는 경우에는 수산화나트륨, 수산화칼륨, 암모니아수를 사용하는 것이 바람직하다. pH는 6 내지 7로 조정하면 좋다. 이 범위 외에서는 액의 안정성 및 도금의 외관에 악영향을 준다.

[0070] 치환 도금은 액온 30℃ 내지 80℃에서 사용하는 것이 바람직하며, 이 범위 외에서는 액의 안정성 및 도금의 외관에 악영향을 준다.

[0071] 이상과 같이 하여 치환 도금을 행하는 것이지만, 치환 도금으로는 완전히 금속을 덮는 것이 어렵다. 따라서 다음으로, 환원제가 들어간 환원형의 금 도금을 행한다. 치환 도금의 두께는 0.02 내지 0.1μm의 범위가 바람직하다.

[0072] 환원형의 금 도금의 금염으로서는 아황산금염 또는 티오황산염이 바람직하며, 그의 함유량은 금으로서 1 내지

10g/ℓ의 범위인 것이 바람직하다. 금의 함유량이 1g/ℓ 미만이면 금의 석출 반응이 저하되고, 10g/ℓ를 초과하면 도금액의 안정성이 저하됨과 함께, 도금액의 반출에 의하여 금 소비량이 많아지기 때문에 바람직하지 않다. 함유량은 2 내지 5g/ℓ로 하는 것이 보다 바람직하다.

[0073] 환원제로서는 차아인산, 포름알데히드, 디메틸아민보란, 수소화붕소나트륨 등을 들 수 있지만, 페닐 화합물계 환원제가 보다 바람직하다. 예를 들어 페놀, o-크레졸, p-크레졸, o-에틸페놀, p-에틸페놀, t-부틸페놀, o-아미노페놀, p-아미노페놀, 히드로퀴논, 카테콜, 피로갈롤, 메틸히드로퀴논, 아닐린, o-페닐렌디아민, p-페닐렌디아민, o-톨루이딘, o-에틸아닐린, p-에틸아닐린 등을 들 수 있으며, 이들 중 1종 또는 2종 이상을 사용할 수 있다.

[0074] 환원제의 함유량은 0.5 내지 50g/ℓ인 것이 바람직하다. 환원제의 함유량이 0.5g/ℓ 미만이면 실용적인 석출 속도를 얻는 것이 곤란해지는 경향이 있고, 50g/ℓ를 초과하면 도금액의 안정성이 저하되는 경향이 있다. 환원제의 함유량은 2 내지 10g/ℓ로 하는 것이 보다 바람직하고, 2 내지 5g/ℓ인 것이 특히 바람직하다.

[0075] 무전해 금 도금액은 중금속염을 포함하고 있을 수도 있다. 석출 속도를 촉진하는 관점에서, 중금속염은 탈륨염, 납염, 비소염, 안티몬염, 텔루륨염 및 비스무트염으로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 하나인 것이 바람직하다.

[0076] 탈륨염으로서는 황산탈륨염, 염화탈륨염, 산화탈륨염, 질산탈륨염 등의 무기 화합물염, 말론산2탈륨염 등의 유기 착체염을 들 수 있고, 납염으로서는 황산납염, 질산납염 등의 무기 화합물염, 아세트산염 등의 유기 아세트산염을 들 수 있다.

[0077] 또한 비소염으로서는 아비소염, 비산염3산화비소 등의 무기 화합물염, 유기 착체염을 들 수 있고, 안티몬염으로서는 타르타르산안티모닐염 등의 유기 착체염, 염화안티몬염류, 옥시황산안티몬염, 3산화안티몬 등의 무기 화합물염류를 들 수 있다.

[0078] 텔루륨염으로서는 아텔루륨산염, 텔루륨산염 등의 무기 화합물염, 유기 착체염을 들 수 있고, 비스무트염으로서는 황산비스무트(III), 염화비스무트(III), 질산비스무트(III) 등의 무기 화합물염, 옥살산비스무트(III) 등의 유기 착체염을 들 수 있다.

[0079] 상술한 중금속염은 1종 또는 그 이상 사용할 수 있지만, 그의 첨가량의 합계는 도금액 전체 용량을 기준으로 하여 1 내지 100ppm이 바람직하고, 1 내지 10ppm이 보다 바람직하다. 1ppm 미만이면 석출 속도 향상 효과가 충분하지 않은 경우가 있고, 100ppm을 초과하는 경우에는 도금액 안정성이 나빠지는 경향이 있다.

[0080] 무전해 금 도금액은 황계 화합물을 포함하고 있을 수도 있다. 페닐 화합물계 환원제 및 중금속염을 포함하는 무전해 금 도금액 중에 황 화합물을 더 함유시킴으로써, 액온 60 내지 80℃ 정도의 저온이어도 충분한 석출 속도가 얻어지고, 피막 외관도 양호한 데다 도금액의 안정성이 특히 우수해진다.

[0081] 황계 화합물로서는 황화물염, 티오시안산염, 티오요소 화합물, 머캅탄 화합물, 술피드 화합물, 디술피드 화합물, 티오케톤 화합물, 티아졸 화합물, 티오펜 화합물 등을 들 수 있다.

[0082] 황화물염으로서는, 예를 들어 황화칼륨, 황화나트륨, 다황화나트륨, 다황화칼륨 등을 들 수 있고, 티오시안산염으로서는 티오시안산나트륨, 티오시안산칼륨, 디티오시안산칼륨 등을 들 수 있으며, 또한 티오요소 화합물로서는 티오요소, 메틸티오요소, 디메틸티오요소 등을 들 수 있다.

[0083] 머캅탄 화합물로서는 1,1-디메틸에탄티올, 1-메틸-옥탄티올, 도데칸티올, 1,2-에탄디티올, 티오페놀, o-티오크레졸, p-티오크레졸, o-디머캅토벤젠, m-디머캅토벤젠, p-디머캅토벤젠, 티오글리콜, 티오디글리콜, 티오글리콜산, 디티오글리콜산, 티오말산, 머캅토프로피온산, 2-머캅토벤조오조이미다졸, 2-머캅토-1-메틸이미다졸, 2-머캅토-5-메틸벤조이미다졸 등을 예시할 수 있다.

[0084] 술피드 화합물로서는 디에틸술피드, 디이소프로필술피드, 에틸이소프로필술피드, 디페닐술피드, 메틸페닐술피드, 로다닌, 티오디글리콜산, 티오디프로피온산 등을 예시할 수 있고, 디술피드 화합물로서는 디메틸디술피드, 디에틸디술피드, 디프로필디술피드 등을 예시할 수 있다.

[0085] 또한 티오케톤 화합물로서는 티오세미카르바지드 등을 예시할 수 있고, 티아졸 화합물로서는 티아졸, 벤조티아졸, 2-머캅토벤조티아졸, 6-에톡시-2-머캅토벤조티아졸, 2-아미노티아졸, 2,1,3-벤조티아디아졸, 1,2,3-벤조티아디아졸, (2-벤조티아졸릴티오)아세트산, 3-(2-벤조티아졸릴티오)프로피온산 등을 예시할 수 있으며, 티오펜 화합물로서는 티오펜, 벤조티오펜 등을 예시할 수 있다.

- [0086] 황계 화합물은 단독으로 사용할 수도 있고, 2종류 이상을 사용할 수도 있다. 황계 화합물의 함유량은 1ppm 내지 500ppm인 것이 바람직하고, 1 내지 30ppm인 것이 보다 바람직하며, 1 내지 10ppm인 것이 특히 바람직하다. 황계 화합물의 함유량이 1ppm 미만이면 석출 속도가 저하되고, 도금부 주변 불량이 발생하여 피막 외관이 악화된다. 500ppm을 초과하면 농도 관리에 곤란을 발생시켜 도금액이 불안정해진다.
- [0087] 무전해 금 도금액에는 상술한 금염, 환원제, 중금속염 및 황계 화합물 외에, 착화제, pH 완충제 및 금속 이온 억제제 중 적어도 하나를 함유하는 것이 바람직하며, 이들 모두를 함유하는 것이 보다 바람직하다.
- [0088] 본 발명의 무전해 금 도금액에는 착화제를 함유시키는 것이 바람직하다. 구체적으로는 아황산염, 티오황산염, 티오말산염 등의 비시안계 착화제를 들 수 있다. 착화제의 함유량은 도금액의 전체 용량을 기준으로 하여 1 내지 200g/ℓ가 바람직하다. 착화제의 함유량이 1g/ℓ 미만인 경우, 금 착화력은 저하되어 안정성이 저하된다. 200g/ℓ를 초과하면 도금 안정성은 향상되지만, 액 중에 재결정이 발생하고 경제적으로 바람직하지 않다. 착화제의 함유량은 20 내지 50g/ℓ로 하는 것이 보다 바람직하다.
- [0089] 무전해 금 도금액에는 pH 완충제를 함유시키는 것이 바람직하다. pH 완충제에 의하여 석출 속도를 일정값으로 유지하여 도금액을 안정화시키는 효과가 있다. 완충제는 복수의 것을 혼합할 수도 있다. pH 완충제로서는 인산염, 아세트산염, 탄산염, 붕산염, 시트르산염, 황산염 등을 들 수 있으며, 이들 중에서는 붕산, 황산염이 특히 바람직하다.
- [0090] pH 완충제의 함유량은 도금액의 전체 용량을 기준으로 하여 1 내지 100g/ℓ인 것이 바람직하다. pH 완충제의 함유량이 1g/ℓ 미만이면 pH의 완충 효과가 없고, 100g/ℓ를 초과하면 재결정화되어 버릴 우려가 있다. 더 바람직한 함유량은 20 내지 50g/ℓ이다.
- [0091] 금 도금액에는 은폐제를 함유시키는 것이 바람직하다. 은폐제로서는 벤조트리아졸계 화합물을 사용할 수 있으며, 벤조트리아졸계 화합물로서는, 예를 들어 벤조트리아졸나트륨, 벤조트리아졸칼륨, 테트라히드로벤조트리아졸, 메틸벤조트리아졸, 니트로벤조트리아졸 등을 예시할 수 있다.
- [0092] 금속 이온 은폐제의 함유량은 도금액의 전체 용량을 기준으로 하여 0.5 내지 100g/ℓ인 것이 바람직하다. 금속 이온 은폐제의 함유량이 0.5g/ℓ 미만이면 불순물의 은폐 효과가 적고 충분한 액 안정성을 확보할 수 없는 경향이 있다. 한편, 100g/ℓ를 초과하면 도금액 중에서 재결정화가 발생하는 경우가 있다. 비용 및 효과를 감안하면 2 내지 10g/ℓ의 범위가 가장 바람직하다.
- [0093] 금 도금액의 pH는 5 내지 10의 범위인 것이 바람직하다. 도금액의 pH가 5 미만인 경우, 도금액의 착화제인 아황산염, 티오황산염이 분해되어 독성의 아황산 가스가 발생할 우려가 있다. pH가 10을 초과하는 경우, 도금액의 안정성이 저하되는 경향이 있다. 환원제의 석출 효율을 향상시켜 빠른 석출 속도를 얻기 위하여, 무전해 금 도금액의 pH는 8 내지 10의 범위로 하는 것이 보다 바람직하다.
- [0094] 무전해 도금의 방법으로서, 치환 금 도금이 종료된 필터를 침지시켜 금 도금을 행한다.
- [0095] 도금의 액온은 50℃ 내지 95℃가 좋다. 50℃ 미만이면 석출 효율이 나쁘고, 95℃ 이상이면 액이 불안정해지기 쉽다.
- [0096] 이와 같이 하여 형성되는 금층은 99질량% 이상의 순도의 금을 포함하는 것이 바람직하다. 금층의 금의 순도가 99질량% 미만이면 접촉부의 세포 독성이 높아진다. 신뢰성을 높이는 관점에서는, 금층의 순도는 99.5질량% 이상인 것이 보다 바람직하다.
- [0097] 또한 금층(8)의 두께는 0.005 내지 3 μ m로 하는 것이 바람직하고, 0.05 내지 1 μ m로 하는 것이 보다 바람직하며, 0.1 μ m 내지 0.5 μ m로 하는 것이 더욱 바람직하다. 금층의 두께를 0.005 μ m 이상으로 함으로써 금속의 용출을 어느 정도 억제할 수 있다. 한편, 3 μ m를 초과하더라도 그 이상 효과가 크게 향상되지 않기 때문에, 경제적인 관점에서도 3 μ m 이하로 하는 것이 바람직하다.
- [0098] 이상과 같이 형성한 금 표면은 세포 독성이 없고, 대기 중 및 혈액을 포함하는 대부분의 수용액 중에서 안정된다. 그러나 금 표면은 비교적 소수성이고 생체 적합성이 낮으므로, 생체 적합성을 향상시키기 위하여 유기 물질에 의한 표면 처리를 실시하면 좋다. 이하, 표면 처리의 일례를 나타낸다.
- [0099] 금에 대하여 배위결합을 형성하는 머캅토기, 술폰드기 또는 디술폰드기 중 어느 하나를 갖는 화합물로 금 표면을 개질할 수 있다. 금에 대하여 상기 유기 물질이 배위결합함으로써, 금과 유기 물질 사이에 화학적으로 견고한 결합이 형성된다.

- [0100] 상기 화합물의 구체예로서 머캅토아세트산, 2-아미노에탄티올, o-플루오로벤젠티올, m-히드록시벤젠티올, 2-메톡시벤젠티올, 4-아미노벤젠티올, 시스테인, 디메톡시티오펜올, 푸르푸릴머캅탄, 티오아세트산, 티오벤조산, 티오살리실산, 디티오디프로피온산 등을 들 수 있다.
- [0101] 금 표면에 상기 화합물로 표면 처리하는 방법으로서 특별히 한정되지 않지만, 메탄올, 에탄올 등의 유기 용매 중에 머캅토아세트산 등의 화합물을 10 내지 100mmol/l 정도 분산시키고, 그 중에 금 표면을 갖는 도전 입자를 분산시킨다.
- [0102] 다음으로, 금 표면의 유기 물질에 생체 적합성 고분자 등을 피복하는 것이 바람직하다. 대개의 생체 적합성 고분자는 음전하이다. 그 때문에, 금 표면의 유기 물질에 아미노기를 도입하여, 음전하를 갖는 생체 적합성 고분자 등과 반응시키는 것이 바람직하다.
- [0103] 이러한 방법은 교대 적층법(Layer-by-Layer assembly)이라고 불린다. 교대 적층법은 G. 데처(G. Decher) 등에 의하여 1992년에 발표된, 유기 박막을 형성하는 방법이다(Thin Solid Films, 210/211, p831 (1992)). 이 방법에서는, 양전하를 갖는 중합체 전해질(폴리 양이온)과 음전하를 갖는 중합체 전해질(폴리 음이온)의 수용액에 기재를 교대로 침지시킴으로써, 기판 상에 정전적 인력에 의하여 흡착된 폴리 양이온과 폴리 음이온의 세트가 적층되어 복합막(교대 적층막)이 얻어지는 것이다.
- [0104] 교대 적층법에서는, 정전적인 인력에 의하여, 기재 상에 형성된 재료의 전하와, 용액 중의 반대 전하를 갖는 재료가 서로 끌어당김으로써 막 성장하므로, 흡착이 진행되어 전하의 중화가 일어나면 그 이상의 흡착이 일어나지 않게 된다. 따라서 어느 포화점까지 이르면 그 이상 막 두께가 증가하는 일은 없다. 르보브(Lvov) 등은 교대 적층법을 미립자에 응용하여, 실리카, 티타니아, 세리아의 각 미립자 분산액을 사용하여, 미립자의 표면 전하와 반대 전하를 갖는 고분자 전해질을 교대 적층법으로 적층하는 방법을 보고하고 있다(Langmuir, Vol. 13, (1997) p6195-6203).
- [0105] 먼저, 금 표면을, 아미노기를 갖는 티올계 화합물(머캅토기, 술폰드기 또는 디술폰드기 중 어느 하나를 갖는 화합물)로 처리한다. 구체적으로는 2-아미노에탄티올, 시스테인, 4-아미노벤젠티올 등이 있지만, 2-아미노에탄티올이 바람직하다.
- [0106] 생체 적합성의 고분자는 폴리에틸렌글리콜 등, 폴리메타크릴산2히드록시에틸 등이 있으며, 특별히 한정되지 않는다. 아미노기와 화학 결합성을 부여하기 위하여 중합체에는 아크릴산, 메타크릴산을 공중합시킬 수도 있다.
- [0107] 이들 고분자는 종류에 따라 일률적으로 정할 수는 없지만, 일반적으로 500 내지 1,000,000 정도의 것이 바람직하고, 5,000 내지 200,000의 범위가 보다 바람직하다. 또한 용액 중의 고분자 전해질의 농도는 일반적으로 0.01 내지 10%(중량) 정도가 바람직하다. 또한 고분자 전해질 용액의 pH는 특별히 한정되지 않는다.
- [0108] 또한 고분자 전해질 박막의 종류, 분자량, 농도를 조정함으로써 피복률을 조절할 수 있다.
- [0109] 실시예
- [0110] (실시예 1)
- [0111] 감광성 수지 조성물(포텍(PHOTEC) RD-1225: 두께 25 μ m, 히타치 가세이 가부시키가이샤 제조)을, 한 변이 250mm 인 기판(MCL-E679F: MCL의 표면에 박리가 가능한 구리박을 접합한 기판, 히타치 가세이 가부시키가이샤 제조)의 편면에 라미네이트하였다. 라미네이트 조건은 롤 온도 90℃, 압력 0.3MPa, 컨베이어 속도 2.0m/분으로 행하였다.
- [0112] 다음으로, 광의 투과부의 형상이 코너가 둥근 직사각형이고 크기가 7.8 \times 30 μ m이며, 그의 피치가 단축 및 장축 방향 모두 60 μ m로 한 유리 마스크를 기판의 포토레지스트 라미네이트면에 정치하였다. 본 실시예에서는, 동일한 방향을 향한, 코너가 둥근 직사각형이 장축 및 단축 방향으로 일정한 피치로 정렬한 유리 마스크를 사용하였다.
- [0113] 계속해서, 600mmHg 이하의 진공 하에서, 유리 마스크를 적재한 기판 상부로부터 자외선 조사 장치에 의하여 노광량 30mJ/cm²의 자외선을 조사하였다.
- [0114] 다음으로, 1.0% 탄산나트륨 수용액으로 현상을 행하여, 기판 상에 직사각형의 포토레지스트가 수직으로 선 레지스트층을 형성하였다. 이 레지스트가 구비된 기판의 구리 노출 부분에 pH가 4.5로 되도록 조정된 니켈 도금액 중에서, 온도 55℃, 약 20분 간 약 20 μ m 도금을 행하였다. 니켈 도금액의 조성을 표 1에 나타낸다.

표 1

도금액 조성	농도 (g / L)
술폰민산니켈	4 5 0
염화니켈	5
붕산	3 0

[0115]

[0116]

다음으로, 얻어진 니켈 도금층을 기관의 박리가능한 구리박과 함께 박리하고, 이 박리가능한 구리박을 온도 40℃에서 약 120분 간, 교반 처리에서의 약액에 의한 화학적 용해(맥 브라이트 SF-5420B, 맥 가부시키가이샤)에 의하여 제거함으로써, 금속 필터로 되는 자립막(20mm×20mm)을 취출하였다.

[0117]

끝으로, 자립막 내에 남은 포토레지스트를 온도 60℃에서 약 40분 간, 초음파 처리에서의 레지스트 박리(P3 Polve, 헨켈(Henkel))에 의하여 제거하여, 미세 관통 구멍을 갖는 금속 필터를 제작하였다.

[0118]

이것에 의하여, 주름·꺾임·흠집·결 등의 손상은 없고 충분한 정밀도의 관통 구멍을 갖는 금속 필터를 제작하였다.

[0119]

다음으로, 산성 탈지액 Z-200(월드 메탈 제조: 상품명)에 금속 필터를 침지시켜, 금속 필터 상의 유기물의 제거를 행하였다(40℃ 3분).

[0120]

수세 후, 비시안계의 무전해 Au 도금인 HGS-100(히타치 가세이 가부시키가이샤 제조, 상품명)으로부터 금 공급원인 아황산금을 제거한 액에 의하여, 80℃, 10분의 조건에서 치환 금 도금 전처리를 행하였다.

[0121]

다음으로, 비시안계의 치환형 무전해 Au 도금인 HGS-100(히타치 가세이 가부시키가이샤 제조, 상품명)에 80℃ 20분 침지시켜, 치환 금 도금을 행하였다. 치환 금 도금의 두께는 0.05μm였다.

[0122]

수세 후, 비시안계 환원형 무전해 Au 도금인 HGS-5400(히타치 가세이 가부시키가이샤 제조, 상품명)에 65℃, 10분 침지시켜 금 도금을 행하고, 수세 후 건조를 행하였다. 금 도금의 총 두께는 0.2μm였다.

[0123]

2-아미노에탄티올 8mmol을 메탄올 200ml에 용해시켜 반응액을 제작하였다. 다음으로, 금 도금 후의 금속 필터를 상기 반응액에 첨가하고 실온에서 2시간 반응시켰다.

[0124]

분자량 10만의 폴리에틸렌글리콜 0.3wt% 수용액에 상기 아미노기를 갖는 금속 필터에 침지시켜, 표면에 생체 적합성 고분자를 갖는 금 도금 필터를 제작하였다.

[0125]

(실시예 2)

[0126]

전기 Ni 도금 대신 전기 은 도금을 사용한 것 이외에는 실시예 1과 마찬가지로 하여, 표면에 생체 적합성 고분자를 갖는 금 도금 필터를 제작하였다. 은 도금액은 실브렉스 400(니혼 일렉트로플레이팅 엔지니어스 가부시키가이샤: 상품명)을 사용하였다. 도금 온도는 25℃, 전류 밀도 1.5A/dm²의 조건에서 도금을 행하고, 약 1μm/분의 조건에서 약 20μm로 되도록 전기 도금을 행한 것 이외에는, 실시예 1과 마찬가지로의 조건에서 도금을 행하였다.

[0127]

(실시예 3)

[0128]

전기 Ni 도금 대신 전기 팔라듐 도금을 사용한 것 이외에는 실시예 1과 마찬가지로 하여, 표면에 생체 적합성 고분자를 갖는 금 도금 필터를 제작하였다. 전기 팔라듐 도금액은 팔라텍스 LF-5(니혼 일렉트로플레이팅 엔지니어스 가부시키가이샤: 상품명)를 사용하였다. 도금 온도는 50℃, 전류 밀도 1A/dm²의 조건에서 도금을 행하고, 약 4.2분/μm의 조건에서 약 20μm로 되도록 전기 도금을 행한 것 이외에는, 실시예 1과 마찬가지로의 조건에서 도금을 행하였다.

[0129]

(실시예 4)

[0130]

MCL의 박리가능한 구리박 대신 박리가능한 니켈박을 사용하였다(전기 도금 후에는 니켈박을 제거). 추가로 전기 Ni 도금 대신 전기 구리 도금을 사용한 것 이외에는 실시예 1과 마찬가지로 하여, 표면에 생체 적합성 고분

자를 갖는 금 도금 필터를 제작하였다. 전기 구리 도금액은 마이크로파브 Cu200(니혼 일렉트로플레이팅 엔지니어스 가부시키키가이샤: 상품명)을 사용하였다. 도금 온도는 25℃, 전류 밀도 3A/dm²의 조건에서 도금을 행하고, 약 1.5분/μm의 조건에서 약 20μm로 되도록 전기 도금을 행한 것 이외에는, 실시예 1과 마찬가지로의 조건에서 도금을 행하였다.

[0131]

(실시예 5)

[0132]

치환 금 도금 후에 환원 금 도금을 행하지 않은 것 이외에는 실시예 1과 마찬가지로 하여, 표면에 생체 적합성 고분자를 갖는 금 도금 필터를 제작하였다. 또한 금 도금 두께는 0.05μm였다.

[0133]

(실시예 6)

[0134]

치환 금 도금 후에 환원 금 도금을 행하고 표면 처리를 행하지 않은 것 이외에는 실시예 1과 마찬가지로 하여, 금 도금 필터를 제작하였다.

[0135]

(실시예 7)

[0136]

치환 금 공정 이외에는 실시예 1과 마찬가지로 하여, 표면에 생체 적합성 고분자를 갖는 금 도금 필터를 제작하였다.

[0137]

치환 금 공정: 산성 탈지액 Z-200(월드 메탈 제조: 상품명)에 금속 필터를 침지시켜, 금속 필터 상의 유기물의 제거를 행하였다(40℃, 3분). 수세 후, 시안계의 무전해 Au 도금인 HGS-500(히타치 가세이 가부시키키가이샤 제조, 상품명)으로부터 금 공급원인 아황산금을 제거한 액에 의하여, 80℃ 10분의 조건에서 치환 금 도금 전처리를 행하였다. 시안계의 치환형 무전해 Au 도금인 HGS-500(히타치 가세이 가부시키키가이샤 제조, 상품명)에 80℃ 20분 침지시켜, 치환 금 도금을 행하였다. 치환 금 도금의 두께는 0.05μm였다.

[0138]

(비교예 1)

[0139]

금 도금을 행하지 않은 것 이외에는 실시예 1과 마찬가지로 하여, 표면에 생체 적합성 고분자를 갖는 필터를 제작하였다.

[0140]

(실험)

[0141]

(소(小)세포 암세포 주의 조제)

[0142]

소세포 암세포 주인 NCI-H358 세포를, 10% 소(牛) 태아 혈청(FBS)을 포함하는 RPMI-1640 배지에서 37℃, 5% CO₂ 조건 하에서 정치 배양하였다. 트립신 처리에 의하여 배양 접시로부터 세포를 박리시켜 회수하고, 인산 완충액(Phosphate buffered saline, PBS)을 사용하여 세정한 후에 10μm 셀트래커 레드 CMTPX(CellTracker Red CMTPX)(라이프 테크놀로지스 저팬 가부시키키가이샤)에서 37℃, 30분 간 정치시킴으로써, NCI-H358 세포를 염색하였다. 그 후, PBS로 세정하고 트립신 처리에서 37℃에서 3분 간 정치시킴으로써, 세포 덩어리를 해리시켰다. 그 후, 배지에서 트립신 처리를 정지시키고 PBS로 세정한 후, 2mM EDTA 및 0.5% 소(牛) 혈청 알부민(BSA)을 포함하는 PBS(이하, 2mM EDTA-0.5% BSA-PBS라고 함)에 현탁하였다. 또한 PBS는 인산 완충 생리 식염수이며, 와코 준야쿠 고교 제조, 제품 코드 166-23555를 사용하였다. EDTA는 2Na(에틸렌디아민-N,N',N'-4아세트산2나트륨염2수화물)(와코 준야쿠 고교 제조, 제품 코드 345-01865)를 사용하였다.

[0143]

(혈액 샘플 중의 CTC의 농축)

[0144]

실시예 또는 비교예의 필터를 셋팅한 CTC 회수 장치: CTC 세퍼레이터(CTC SEPARATOR)(히타치 가세이 가부시키키가이샤 제조, 임시 상품명)를 사용하여 실험을 행하였다. CTC 회수 장치는 혈액 샘플 또는 시약을 도입하기 위한 유로를 구비하고 있으며, 유로의 입구는 시린지를 가공하여 제작한 리저버에 접속하였다. 이 리저버에 혈액 샘플 및 시약을 순차 투입해 감으로써, CTC의 포착, 염색, 세정 등의 조작을 연속적으로 용이하게 행할 수 있도록 하였다.

[0145]

CTC 회수 장치에 혈액 샘플을 도입하여 암세포를 농축하였다. 혈액 샘플로서, EDTA 함유 진공 채혈관에 채혈한 정상인 혈액에 혈액 1ml당 1000개의 암세포를 함유시킨 샘플을 사용하였다. 암세포로서는, 상기 인간 소세포 폐암세포 주 NCI-H358을 사용하였다.

[0146]

먼저, 리저버에 2mM EDTA-0.5% BPS-PBS 1ml를 도입하여 필터 상을 채웠다. 계속해서, 펄리스탈틱 펌프를 사용하여 유속 200μl/분으로 송액을 개시하였다. 약 5분 후, 리저버에 2ml의 2mM EDTA-0.5% BSA-PBS를 도입하여 세포의 세정을 행하였다.

- [0147] 또한 10분 후, 펌프 유속을 $20\mu\text{l}/\text{분}$ 으로 변경하고 리저버에 $600\mu\text{l}$ 의 세포 염색액(헤히스트(Hoechst) 33342 $0.5\mu\text{g}/\text{ml}$)을 도입하여, 필터 상의 암세포 또는 백혈구를 형광 염색하였다. 필터 상에 포착된 세포에 대하여 30분 간 염색을 행한 후, 리저버에 1ml 의 2mM EDTA- 0.5% BSA-PBS를 도입하여 세포의 세정을 행하였다.
- [0148] 계속해서, 컴퓨터 제어식 전기 스테이지 및 냉각 디지털 카메라(DP70, 올림푸스 가부시기가이샤)를 장비한 형광 현미경(BX61, 올림푸스 가부시기가이샤)을 사용하여 필터를 관찰하여, 필터 상의 암세포 및 백혈구의 수를 카운트하였다. 헤히스트 33342 및 셀트래커 레드 CMTX 유래의 형광을 관찰하기 위하여, 각각 WU 및 WIG 필터(올림푸스 가부시기가이샤)를 사용하여 화상을 취득하였다. 화상 취득 및 해석 소프트웨어로는 루미나 비전(Lumina Vision)(미타니 쇼지 가부시기가이샤)을 사용하였다. 결과를 표 2에 나타낸다. 세포 회수율(%)=필터에 회수된 암세포 수/혈액 샘플에 혼합된 암세포 수 $\times 100\%$. 필터에 부착된 기포의 관찰도 함께 행하였다.
- [0149] (금속 이온 용출 시험)
- [0150] 상술한 바와 같이 많은 금속 이온은 세포 독이 있기 때문에, 회수된 암세포의 해석을 행할 때 장애가 된다. 따라서 이하의 조건에서 금속 이온의 측정을 행하였다.
- [0151] 필터($20\text{mm}\times 20\text{mm}$)의 질량을 측정하고 20ml 의 수용액(2mM EDTA- 0.5% PBS)에 침지시켰다. 25°C 의 조건에서 2시간 침지시켜 금속 이온의 추출을 행하였다.
- [0152] $0.2\mu\text{m}$ 의 메쉬로 추출액의 여과를 행하고, 왕수를 첨가하여 50% 희석을 행하였다.
- [0153] 왕수로 희석한 액 중의 이온을 원자 흡광으로 측정하였다. 측정 농도로부터 전체 용출 이온량을 어렵하고, 용출의 비율을 이하의 식으로 측정하였다.
- [0154] 용출의 비율(ppm)=전체 용출 이온/필터 질량
- [0155] (물의 접촉각)
- [0156] 드롭 마스터 500(교와 가이덴 가가쿠 제조, 상품명)을 사용하여 필터의 개구부 이외의 접촉각의 측정을 행하였다.
- [0157] (결과)
- [0158] 결과를 표 2에 나타낸다. 실시예 1에 나타난 바와 같이, 비시안계의 치환 도금과 환원 도금에 중합체 처리를 행함으로써 금속 이온의 용출을 억제할 수 있다. 친수성의 고분자를 처리하고 있으므로 접촉각이 작아져 습윤성이 향상되고, 관통 구멍 주변의 기포 발생을 억제할 수 있다. 결과적으로 CTC의 회수율, 백혈구의 잔존율이 양호하다. 실시예 4는 Ni 대신 Cu를 사용하고 있으므로 금속의 용출을 저감시킬 수 있다. 실시예 2와 3은 Ni 대신 귀금속을 사용하고 있으므로 금속 이온이 용출되지 않는다. 실시예 5는 무전해 금 도금을 실시하고 있지 않은 비교예 1에 비하여, 필터의 변색이 억제되고 Ni 이온의 용출도 적다. 그러나 실시예 5는 환원형의 금 도금을 행하지 않았으므로 금 도금의 두께가 $0.05\mu\text{m}$ 로 얇다. 따라서 필터가 약간 변색되고, 실시예 1에 비하여 Ni 이온의 용출이 증가하는 결과로 되었다. 실시예 6은 생체 적합성의 고분자 처리를 행하고 있지 않으므로, 필터 표면이 발수성이고 기포가 발생하기 쉽다. Ni 이온의 용출도 많아지는 경향이 있다. 실시예 7은 시안계의 치환 금을 사용하고 있다. 실시예 7은 비교예 1에 비하여 Ni 이온의 용출은 적다. 시안은 금속 Ni를 용해시키는 효과가 높아, 금 도금의 피복률이 나빠지는 경향이 있다. 따라서 Ni 용출이 많아지기 때문에, 비시안을 사용하고 있는 실시예 1에 비교하여 떨어지는 경향이 있다. 이 점에서, 시안 금보다도 비시안 금 쪽이 우수함을 알 수 있었다. 비교예 1은 금 도금을 행하고 있지 않다. Ni의 용출이 큰 데다 외관이 대폭 열화된다. 또한 CTC의 농축율 및 회수율도 저하된다. 또한 Ni는 산화 피막이 두껍기 때문에 Au에 비하여 표면 처리가 곤란하다. 따라서 접촉각이 높은 값을 나타내고 있다.

표 2

		실시예1	실시예2	실시예3	실시예4	실시예5	실시예6	실시예7	비교예1
메쉬 조건	베이스 금속	Ni	Ag	Pd	Cu	Ni	Ni	Ni	Ni
	치환 금	비시안	비시안	비시안	비시안	비시안	비시안	비시안	비시안
	환원 금	비시안	비시안	비시안	비시안	없음	비시안	비시안	없음
	중합체 처리	있음	있음	있음	있음	있음	없음	있음	있음
CTC 농축	암세포 회수율(%)	84	83	82	83	81	73	81	75
	잔존 백혈구 수	768	789	786	776	798	1370	821	1150
	기포	없음	없음	없음	없음	없음	있음	없음	있음
원자 흡광	Ni 이온	20ppm	0ppm	0ppm	0ppm	100ppm	70ppm	150ppm	1400ppm
	Ag 이온	0ppm	0ppm	0ppm	0ppm	0ppm	0ppm	0ppm	0ppm
	Pd 이온	0ppm	0ppm	0ppm	0ppm	0ppm	0ppm	0ppm	0ppm
	Cu 이온	0ppm	0ppm	0ppm	10ppm	0ppm	0ppm	0ppm	0ppm
	Au 이온	0ppm	0ppm	0ppm	0ppm	0ppm	0ppm	0ppm	0ppm
	외관※	A	A	A	A	B(변색)	A	B(변색)	C(흑화)
접촉각		35°	37°	33°	35°	35°	82°	37°	72°
종합 평가※※		A	S	S	A	B	B	B	C

※ A: 외관 변화 없음 B: 일부 변색 C: 전체가 검게 녹음

※※ S: 극히 양호 A: 양호 B: 사용 가능 C: 사용 불가

[0159]

[0160]

이상 나타난 바와 같이, 본 발명에서 나타난 금 도금 필터를 사용함으로써 종래의 금속 필터보다도 특성이 향상된다.

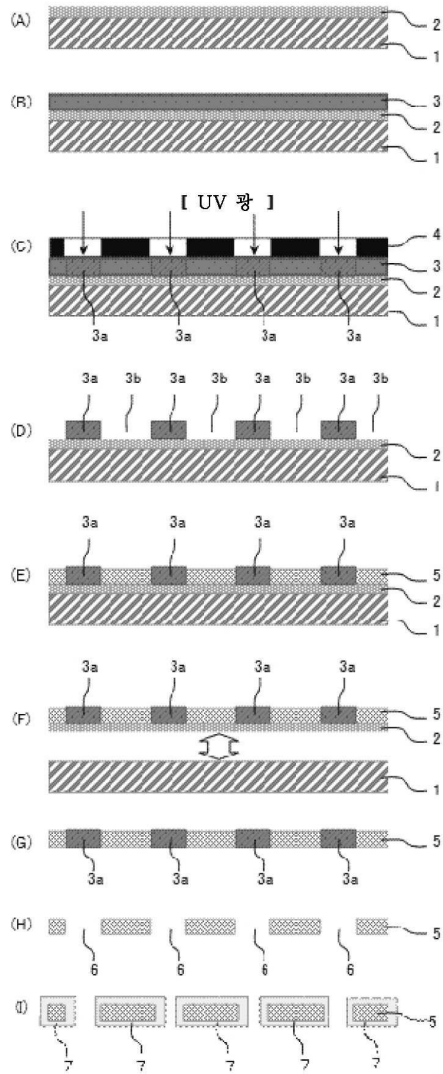
부호의 설명

[0161]

- 1: MCL
- 2: 박리가능한 구리박
- 2': 구리관
- 3: 포토레지스트
- 3a: 포토레지스트 노광 부분
- 3b: 포토레지스트 현상 부분
- 4: 포토마스크
- 5: 전주 도금층
- 6: 관통 구멍
- 7: 금 도금

도면

도면1



도면2

