



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2014-0124539
(43) 공개일자 2014년10월27일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
B01J 13/02 (2006.01) C08J 3/02 (2006.01)
B01F 5/00 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2013-0042162
(22) 출원일자 2013년04월17일
심사청구일자 2013년04월17일

(71) 출원인
충남대학교산학협력단
대전광역시 유성구 대학로 99 (궁동, 충남대학교)
(72) 발명자
이창수
대전 서구 둔산로 223, 1동 703호 (둔산동, 청솔
아파트)
최창형
대전 유성구 반석서로 109, 707동 904호 (반석동,
반석마을7단지아파트)
(74) 대리인
김원준

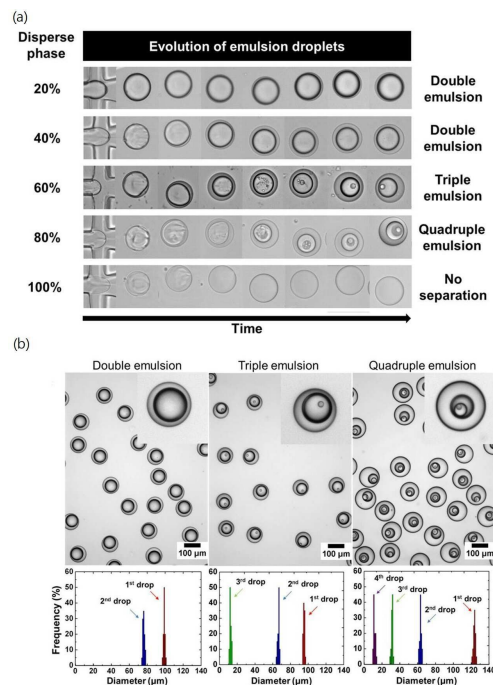
전체 청구항 수 : 총 5 항

(54) 발명의 명칭 다중 에멀전의 제조방법

(57) 요약

본 발명은 간단한 구조의 미세유체장비를 사용하여 단분산성이 높은 다중 에멀전을 제조하는 방법에 관한 것으로, 보다 상세하게는 분산상 주입구, 연속상 주입구, 배출구, 상기 분산상 주입구에 연결된 미세채널과 상기 연속상 주입구와 연결된 미세채널이 교차하는 하나의 집합점 및 상기 집합점으로부터 배출구로 연결된 반응용 미세채널로 이루어진 미세유체장비를 이용한 에멀전 제조 방법에 있어서, 상기 분산상 주입구로 주입되는 분산상은 분산제가 분산상 용매에 용해된 용액이고, 상기 연속상 주입구로 주입되는 연속상은 분산상과 혼합되지 않는 연속상 용매에 상분리제가 용해된 용액이며, 상기 상분리제는 분산제와 연속상 용매에 대한 분배계수가 0.3~6.0으로, 분산상 중 분산제의 농도를 변화시키는 것에 의해 생성되는 에멀전의 다중 구조를 결정하는 것을 특징으로 하는 미세유체장비를 이용한 에멀전 제조방법에 관한 것이다.

대표도 - 도2



특허청구의 범위

청구항 1

분산상 주입구, 연속상 주입구, 배출구, 상기 분산상 주입구에 연결된 미세채널과 상기 연속상 주입구와 연결된 미세채널이 교차하는 하나의 접합점 및 상기 접합점으로부터 배출구로 연결된 반응용 미세채널로 이루어진 미세유체장비를 이용한 에멀전 제조 방법에 있어서,

상기 분산상 주입구로 주입되는 분산상은 분산제가 분산상 용매에 용해된 용액이고,

상기 연속상 주입구로 주입되는 연속상은 분산상과 혼합되지 않는 연속상 용매에 상분리제가 용해된 용액이며,

상기 상분리제는 분산제와 연속상 용매에 대한 분배계수가 0.4~6.0으로,

분산상 중 분산제의 농도를 변화시키는 것에 의해 생성되는 에멀전의 다중 구조를 결정하는 것을 특징으로 하는 미세유체장비를 이용한 에멀전 제조방법.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

상기 분산제는 아크릴레이트계 또는 아크릴아마이드계 고분자 모노머인 것을 특징으로 하는 미세유체장비를 이용한 에멀전 제조방법.

청구항 3

제 2 항에 있어서,

상기 고분자 모노머는 폴리에틸렌글리콜 디아크릴레이트(PEG-DA), 아크릴아마이드, N-하이드록시에틸아크릴아마이드, N-이소프로필아크릴아마이드(NIPAm) 또는 N-이소프로필메타크릴아마이드(NINAM)인 것을 특징으로 하는 미세유체장비를 이용한 에멀전 제조방법.

청구항 4

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 의해 생성된 다중 에멀전을 고분자화하는 것을 특징으로 하는 마이크로 캡슐의 제조방법.

청구항 5

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 의한 다중 에멀전의 제조 시 분산상에 하나 또는 두가지의 유용물질을 혼합하여 에멀전을 제조하는 것을 특징으로 하는 유용물질의 캡슐화 방법.

명세서

기술 분야

본 발명은 간단한 구조의 미세유체장비를 사용하여 단분산성이 높은 다중 에멀전을 제조하는 방법에 관한 것이다.

[0001]

배경 기술

- [0002] 에멀전은 서로 녹지 않는 두 가지 액체의 한편이 다른 쪽에 작은 입자 상태로 분산된 상태를 총칭한다. 최근에는 식품, 화장품, 의약과 같은 다양한 산업 전반에 걸쳐 잠재적 응용 가능성이 인정되면서, 복잡한 구조를 갖는 다중 에멀전(multiple emulsion)에 대한 관심이 고조되고 있다. 다중 에멀전을 적용한 화장품의 경우 이질감을 줄일 수 있는 것으로 알려져 있으며, 의약 분야에서는 아주반트 백신(adjuvant vaccines) 및 서방성 제제의 약물전달 시스템 등에 이용된다. 이중 다중 에멀전은 양과와 같이 복수개의 액적이 층을 이루며 겹겹이 형성되어 있는 구조의 다중 에멀전을 일컫는다.
- [0003] 에멀전의 세부적인 구조와 크기를 조절하여 복잡한 구조의 다중 에멀전을 제조하는 방법에는 아직까지 많은 제한이 있다. 더구나 에멀전의 구조가 복잡할수록 제조에 다단계의 공정이 필요하기 때문에 통상의 에멀전 제조 방법은 상업적인 제조에는 적합하지 않다.
- [0004] 최근 들어 미세유체장비를 이용하여 액적을 제조하는 경우 조절이 용이하다는 것에 착안하여 미세유체장비를 이용한 방법에 대한 연구가 활발히 진행되고 있다. Utada 등(Science 2005, 308, 537)은 캐피러리 시스템과 흐름 집속(flow focusing)을 조합하여 더블 에멀전을 제조하는 새로운 방법을 제시하였으며, Deming 등(Nature 2008, 455, 85)은 생성된 더블 에멀전의 안정화에 초점을 맞춘 연구를 개시하였다. Middleberg 등(Angew. Chem. Int. Edit. 2009, 48, 7208)은 미세유체 채널에서 물질 이동(mass transfer)를 이용하여 더블 에멀전을 제조하였으며, Huck 등(Small 2012, 8, 2356) 두 개의 수용액 상의 상분리를 통한 더블 에멀전의 제조방법을 제안하였다. 본 발명자들 역시 등록 특허 제1098174호 및 특허출원 제10-2011-22823호에서 미세유체장비 채널의 선택적 표면 개질에 의한 더블 에멀전 및 다중 에멀전의 제조 방법을 제시하였다.
- [0005] 상기와 같은 종래기술에 의하면 더블 에멀전은 미세유체의 흐름을 정밀하게 조정하는 것에 의해 제조될 수 있지만, 여전히 순차적인 단일 액적의 제조에 의해 다단계에 걸쳐 제조되어야만 한다. 더욱 복잡한 구조의 에멀전을 제조하기 위해서는 에멀전의 구조에 따라 해당 에멀전을 제조할 수 있는 별도의 장치와 복잡한 공정이 필요하다는 문제가 있다. 따라서, 복잡한 구조의 단분산성 에멀전을 간단하게 제조할 수 있는 방법의 개발이 필요하다.

[0006]

선행기술문헌

특허문헌

- [0007] (특허문헌 0001) 등록 특허 제1098174호
(특허문헌 0002) 특허출원 제10-2011-22823호

비특허문헌

- [0008] (비특허문헌 0001) Science 2005, 308, 537
(비특허문헌 0002) Nature 2008, 455, 85
(비특허문헌 0003) Angew. Chem. Int. Edit. 2009, 48, 7208
(비특허문헌 0004) Small 2012, 8, 2356

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0009] 본 발명은 다중 에멀전을 복잡한 장비를 사용하지 않고 간단한 공정에 의해 제조하는 방법을 제공하고자 하는 것을 목적으로 한다.
- [0010] 또한 본 발명은 상기 방법에 의해 제조된 다중 에멀전을 주형으로 사용하여 마이크로캡슐을 제조하는 방법을 제

공하는 것을 다른 목적으로 한다.

[0011] 본 발명의 또 다른 목적은 상기 다중 에멀전 제조방법을 이용하여 서로 다른 성질을 갖는 유용물질을 각각 다른 위치에 캡슐화하는 방법을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0012] 전술한 목적을 달성하기 위한 본 발명은 분산상 주입구, 연속상 주입구, 배출구, 상기 분산상 주입구에 연결된 미세채널과 상기 연속상 주입구와 연결된 미세채널이 교차하는 하나의 집합점 및 상기 집합점으로부터 배출구로 연결된 반응용 미세채널로 이루어진 미세유체장비를 이용한 에멀전 제조 방법에 있어서, 상기 분산상 주입구로 주입되는 분산상은 분산제가 분산상 용매에 용해된 용액이고, 상기 연속상 주입구로 주입되는 연속상은 분산상과 혼합되지 않는 연속상 용매에 상분리제가 용해된 용액이며, 상기 상분리제는 분산제와 연속상 용매에 대한 분배계수가 0.3~6.0으로, 분산상 중 분산제의 농도를 변화시키는 것에 의해 생성되는 에멀전의 다중 구조를 결정하는 것을 특징으로 하는 미세유체장비를 이용한 에멀전 제조방법에 관한 것이다.

[0013] 본 발명의 에멀전 제조방법은 분산제와 연속상 용매에 대한 분배계수가 0.3~6.0인 상분리제를 연속상 용매에 용해시켜 에멀전을 제조하는 것에 의해, 에멀전 형성과정에서 상분리제가 분산상 용매에 용해되어 있는 분산제에 일부 용해되면서 분산상 용매와 분산제를 상분리시키는 것에 의해 다중 에멀전을 형성하는 것이다. 이때, 분산제의 농도(즉, 분산상의 점도)에 따라 상분리제의 확산속도와 상분리속도가 변화하는 것을 이용하여 에멀전의 다중 구조를 결정하는 것을 특징으로 한다. 상분리속도가 확산속도에 비해 빠르다면 상분리제가 에멀전의 내부로 확산되기 전에 상분리가 진행되므로 이중 에멀전이 형성된다. 분산제의 농도가 증가함에 따라 확산 속도에 비해 상분리 속도가 늦어짐에 따라 고도화된 다중 에멀전의 구조를 갖게된다.

[0014] 분산제는 분산상 용매에 용해되는 것으로, 수용성 고분자 모노머인 아크릴레이트계 또는 아크릴아마이드계 고분자 모노머를 사용할 수 있다. 하기 실시예에서는 분산제로 폴리에틸렌글리콜 디아크릴레이트(PEG-DA), 아크릴아마이드, N-하이드록시에틸아크릴아마이드, N-이소프로필아크릴아마이드(NIPAm) 또는 N-이소프로필메타크릴아마이드(NINAM)를 사용하였으나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0015] 상기 상분리제로는 연속상 용매에 용해되며, 분산제와 연속상 용매에 대한 분배계수가 0.3~6.0인 것을 사용할 수 있다. 상기 분배계수는 상분리제의 분산제에의 용해도와 연속상 용매에 대한 용해도의 비로, 분배계수가 클수록 분산제에 대한 용해도가 높음을 나타낸다. 하기 표 1은 하기 실시예 1에서 사용한 분산제와 상분리제 및 연속상 용매에 대해 이론적으로 계산한 분배계수이다.

[0016] 수식 1

$$\ln K = \frac{V_p}{RT} [(\delta_c - \delta_p)^2 - (\delta_d - \delta_p)^2] + \ln \frac{V_c}{V_d}$$

[0017]

[0018] 여기서, K는 분배계수, V는 몰당 부피(m^3/mol), δ 는 solubility parameter를 나타내며, 첨자 p는 상분리제, 첨자 d는 분산제, 첨자 c는 연속상 용매를 의미한다. 헥사데칸 및 DEAP의 solubility parameter는 각각 16.3, 18.4이다.

표 1

분산제	solubility parameter	분배계수
PEG-DA(Mn=575)	18.5	0.59
PEG-DA(Mn=700)	18.7	0.49
Acrylamide	19.5	4.76
N-hydroxyethylacrylamide	25.0	2.04
N-isopropylacrylamide(NIPAm)	22.0	2.70
N-isopropylmethacrylamide(NINAM)	22.0	2.38

[0019]

- [0020] 상분리제의 분배계수가 작을수록, 분산제에 대한 상대적인 용해도가 작기 때문에 다중 에멀전 형성을 위한 효과적인 상분리를 유도하기 위해서는 과량의 상분리제를 사용하여야 한다. 하기 실시예에서 분배계수가 큰 아크릴 아미이드를 비롯한 분산제는 5% 상분리제를 사용한 경우에도 다중 에멀전이 효과적으로 생성되었으나, 분배계수가 상대적으로 낮은 PEG-DA는 5% 상분리제를 사용한 경우에는 다중 에멀전이 생성되지 않았다. 상분리제의 분배계수가 0.3보다 작더라도 다중 에멀전의 형성이 불가능한 것은 아니나 상분리제를 사용량이 증가하여야 하므로, 효율적이고 경제적인 다중 에멀전의 생성을 위해서는 분배계수는 0.3 이상인 것이 바람직하다. 반대로 분배계수가 크다면 소량의 상분리제만으로도 상분리가 유도될 수 있어, 삼중 에멀전이나 사중 에멀전이 형성되는 분산상의 분산제 농도가 낮아진다. 따라서 상분리제의 분배계수가 너무 크다면 고도화된 다중 에멀전의 각 셀의 두께가 너무 얇아져 다중 에멀전의 안정성이 저하될 수 있으므로 그 값은 6.0 이하인 것이 바람직하다. 그러나 상분리제의 분배계수가 6.0 이상인 경우에는 다중 에멀전이 형성될 수 없음을 의미하는 것은 아니다.
- [0021] 본 발명에서 분산상 용매와 연속상 용매는 에멀전 형성의 베이스가 되는 것으로 서로 섞이지 않는 것이라면 어떤 것이든 사용할 수 있다. 하기 실시예에는 별도로 기재하지는 않았으나, 연속상 용매로 톨루엔과 같은 방향성 용매와 헥산 등을 사용한 경우에도 역시 다중 에멀전을 성공적으로 제조할 수 있었다. 톨루엔의 solubility parameter는 8.9로 헥사데칸 대신 톨루엔을 사용한 하기 실시예의 시스템에서의 분배계수는 0.30~3.03이었으며, n-헥산의 solubility parameter는 7.3으로 하기 실시예에 적용한 경우의 분배계수는 0.58~5.88이었다.
- [0022] 하기 실시예에서는 상분리제로 DEAP만을 예시하였으나, 이에 한정되는 것은 아니며 상기 분배계수의 조건을 만족한다면 어느 것이든 사용 가능하다. 아세토페논 계열로는 4'-Ethoxyacetophenone, 3',4'-Dimethoxyacetophenone 역시 효과적으로 다중 에멀전을 형성하였다. 또한, 상분리제의 분배계수가 상기 범위에 속하지 않는다면, 분배계수는 연속상 용매의 종류에 의해 변동 가능하므로 적절한 연속상 용매를 사용하여 상기 범위에 속하도록 조절할 수 있다.
- [0023] 본 발명은 또한 상기 방법에 의해 생성된 다중 에멀전을 고분자화하는 것을 특징으로 하는 마이크로캡슐의 제조 방법에 관한 것이다.
- [0024] 본 발명의 다중 에멀전은 또한 다중 에멀전의 제조 시 분산상에 하나 또는 두가지의 유용물질을 혼합하여 에멀전을 제조하는 것에 의해 유용물질을 캡슐화하는데 이용할 수 있다.
- [0025] 본 발명에서는 분산상 용매로 물을 사용한 것을 실시예로 기재하였으나, 연속상 용매로 물을 사용하고 분산상 용매로 물과 섞이지 않는 유기 용매를 사용하여 에멀전을 생성할 수도 있음은 당연하다.

발명의 효과

- [0026] 이상과 같이 본 발명에 의하면 단순화된 구조의 미세유체장비 하나만으로도 다양한 구조의 다중 에멀전을 간단한 공정에 의해 선택적으로 제조할 수 있다.
- [0027] 또한 본 발명의 방법에 의해 제조되는 다중 에멀전은 마이크로캡슐의 주형으로 이용하거나, 유용물질의 캡슐화에 이용할 수 있으므로 의약, 화장품, 음식 등 다양한 분야에서의 적용이 가능하다.

도면의 간단한 설명

- [0028] 도 1은 본 발명의 일 실시예에 사용된 미세유체장비의 미세유로의 모식도.
- 도 2는 PEG-DA의 농도에 따른 다중 에멀전의 제조를 보여주는 광학 이미지 사진.
- 도 3은 PEG-DA 수용액의 PEG-DA 농도에 따른 점도와 다중 에멀전의 구조의 관계를 나타내는 그래프.
- 도 4는 에펜도르 튜브에서 PEG-DA 농도에 따른 상분리 패턴을 보여주는 사진.
- 도 5는 다중 에멀전과 마이크로캡슐의 개념도 및 광학 이미지 사진.
- 도 6은 본 발명의 일 실시예에 의한 마이크로캡슐의 건조상태 및 수화과정을 보여주는 광학 이미지 사진.

도 7은 사중 에멀전 및 삼중 에멀전로부터 제조된 마이크로캡슐 부피의 온도에 대한 변화를 보여주는 광학 현미경 사진.

도 8은 본 발명의 일 실시예에 의한 다중 에멀전의 캡슐화를 보여주는 형광 및 광학 이미지 사진.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0029] 이하 첨부된 도면과 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.

[0030] 실시예 1 : 미세유체장비의 제조

[0031] 미세유체장비는 통상의 미세유체 장비는 소프트 식각법(soft lithography)에 의해 제조하였다.

[0032] 구체적으로 실리콘 웨이퍼 위에 네가티브형 감광제(SU-8, Microchem Co., USA)를 고르게 도포한 후, 1,000rpm으로 30초 동안 스핀 코팅하여 90 μm 높이로 감광제를 코팅하였다. 감광제에 도 1가 같은 연속상 주입구, 분산상 주입구 및 하나의 배출구와 각 주입구와 연결된 미세채널이 교차하는 하나의 T-junction, T-junction으로부터 배출구로 연결된 반응용 미세채널로 구성된 미세유로 형상이 있는 마스크를 통해 UV를 조사하여 채널과 반대 형상을 갖는 마스터 몰드를 제작하였다. 주입구와 배출구는 바이오피스 펀치를 사용하여 형성하였으며, 주입구로부터 T-junction까지의 미세채널의 넓이는 50 μm , 반응용 미세채널의 넓이는 200 μm 였다.

[0033] 이후, PDMS(Sylgard 184; Dow Corning, Midland, MI)의 base와 경화제의 10:1 (w/w) 혼합물을 제작된 마스터 몰드에 부어준 후 65°C에서 4시간 경화시켜 원하는 형상의 미세유로를 가진 PDMS 몰드를 제작하였다. 이렇게 만들어진 PDMS 몰드에 유리 기판을 산소 플라즈마(PDC-002, Harrick, USA) 처리를 통해 붙여 미세유체 장치를 제작하였다.

[0034] 실시예 2 : 미세유체장비를 이용한 다중 에멀전의 제조

[0035] 1) 미세유체장비에서 PEG-DA 다중 에멀전의 제조

[0036] 상기 실시예 1에서 제작한 미세유체 장비의 두 개의 주입구에 구멍을 통해 타이곤튜브(Tygon tube)를 삽입하였다. 각각의 튜브에 마이크로시린지(Norm-Ject, Germany)를 연결하고 각각 마이크로시린지 펌프(PHD 2000, Harvard Apparatus, USA)를 사용하여 해당 용액을 미세유체로 펌핑할 수 있도록 하였다.

[0037] 분산상 주입구를 통하여 분산제로서 폴리에틸렌글리콜 디아크릴레이트(polyethyleneglycol diacrylate, PEG-DA, Mn=575, Sigma-Aldrich Chemicals)을 물과 혼합하여 5 $\mu\text{L}/\text{min}$ 의 속도로 주입하였다.

[0038] 연속상 주입구로는 상분리체로서 2,2-디에톡시아세토폰(DEAP, 2,2-diethoxyacetophenone, Sigma-Aldrich Chemicals)을 n-헥사데칸과 30%(v/v) 농도가 되도록 혼합하여 10 $\mu\text{L}/\text{min}$ 의 속도로 주입하였다.

[0039] 미세유체장비 내에서 각 유체의 흐름이 안정적이 되면 역상 현미경(NIKON, TE2000-U, Japan)에 장착된 CCD 카메라(Coolsnap cf, Photometrics, AZ, USA)를 이용하여 멀티플 에멀전의 생성과정을 확인하고 그 결과를 도 2의 (a)에 도시하였다. 도 2에서 좌측은 분산상 중 PEG-DA%(v/v)을 나타낸다. 반응용 미세채널을 지나 배출구로 배출되는 에멀전 액적을 PDMS 용기에 수집하고 Image J(<http://rsb.info.nih.gov/ij/>) 및 Image Pro(Media Cybernetics, MD, USA) 소프트웨어를 사용하여 다분산성(polydispersity)을 분석하였다. 도 2의 (b)는 40, 60 및 80%(v/v) PEG-DA에 대한 결과이다.

[0040] 도 2의 (a)에서 확인할 수 있듯이, T-junction에서 생성된 액적은 반응용 미세채널을 따라 이동하면서 상분리체가 액적으로 확산됨에 따라 액적의 상분리가 일어나 다중 에멀전을 형성하였다. 최종적으로 안정화된 다중 에멀전의 구조는 PEG-DA의 함량에 의해 결정되었으며, 이중 에멀전에서 사중 에멀전까지 고도로 구조화된 에멀전이 제조되었다. 삼중 에멀전과 사중 에멀전은 먼저 이중 에멀전이 형성된 후 내부에 작은 여러개의 액적이 생성되고, 이들이 최종적으로 합해지는 것에 의해 안정화된 삼중 에멀전과 사중 에멀전이 최종적으로 형성되었다.

[0041] 다중 에멀전의 구조는 연속상 중 포함된 상분리제가 처음 생성된 분산상의 액적에 확산되는 속도에 따라 결정된다. 상분리제의 확산속도가 빠르면 상분리 역시 빠르게 진행되어 더블 에멀전이 형성되나, 분산상 중 PEG-DA의 함량이 증가함에 따라 용액의 점도가 증가하여 확산속도가 느려지면 상 분리 역시 천천히 진행되어 보다 고도화된 다중 에멀전이 형성된다. 실제로, 안정적인 에멀전 구조의 형성에는 이중 에멀전은 1.5초, 삼중 에멀전은 2초, 사중 에멀전은 3초가 소요되었으며, 제조된 다중 에멀전은 단분산성을 나타내었다(도 2의 (b)).

[0042] 또한 20%와 40% PEG-DA에 의해 생성된 이중 에멀전에서 볼 수 있듯이, 다중 에멀전에서 셀의 두께를 조절하는 것이 가능하였다.

[0043] 이로부터 복잡한 구조의 미세장비나 다른 변수들을 조정하지 않더라도 분산상의 점도에 의해 상분리제의 확산속도를 조절하는 것에 의해 원하는 구조의 다중 에멀전을 선택적으로 제조할 수 있음을 확인하였다. 도 3은 PEG-DA 수용액의 PEG-DA 농도에 따른 점도 측정 결과와 그에 의한 다중 에멀전의 구조를 나타내는 그래프이다. 점도는 모세관 점도계(optical tensiometer; KSV Instruments, Finland)를 이용하여 20℃에서 측정하였다.

[0044] 2) 벌크계에서의 상분리의 관측

[0045] 본 발명의 다중 에멀전 형성이 미세유체장비 고유의 특성으로 인한 것임을 확인하기 위하여 벌크계에서 분산상과 연속상의 상분리를 관측하였다. 에펜도르 튜브에 n-헥사데칸/DEAP 혼합물(50:50, v/v) 1ml와 PEG-DA 수용액 700 μ l를 넣고 자발적인 상분리가 일어나도록 방치하였다. 도 4는 상분리 후의 사진으로 미세유체장비 내에서와는 달리 20~80%(v/v) PEG-DA에서 모두 세 개의 층으로 분리되었으며, 완전히 분리가 이루어지기까지 2일 이상이 소요되었다. PEG-DA 수용액을 사용하여 0.7 μ l의 펜던트 액적(pendant drop)을 형성하여 실험한 경우에도 상분리에 소요되는 시간은 600초로 단축되었으나, 상분리는 에펜도르 튜브와 동일한 양상을 나타내었다. 따라서, 본 발명에 의한 다중 에멀전의 형성은 미세유체장비 고유의 특성으로 인한 것임을 알 수 있다.

[0046] 3) 다양한 분산상에서의 다중 에멀전의 생성

[0047] 하기 표 2 및 표 3에 기재된 분산상을 사용한 것을 제외하고는 1)과 동일한 방법에 의해 에멀전을 제조하고, 제조되는 에멀전의 형상을 관찰하고 그 결과를 표 2 및 표 3에 함께 기재하였다. 연속상으로는 표 2는 상분리제로 DEAP를 30%(v/v) 함유하는 n-헥사데칸을, 표 3은 상분리제로 DEAP를 5%(v/v) 함유하는 n-헥사데칸을 사용하였다.

표 2

분산제	이중 에멀전	삼중 에멀전	사중 에멀전
PEG-DA(Mn=575)	20~40%	60%	80%
PEG-DA(Mn=700)	20~30%	50%	70%

[0048]

표 3

분산제	이중 에멀전	삼중 에멀전	사중 에멀전
Acrylamide	40%	50%	60%
N-hydroxyethylacrylamide	30%	40%	50%
N-isopropylacrylamide(NIPAm)	30%	40%	50%
N-isopropylmethacrylamide (NINAM)	10%	20%	30%

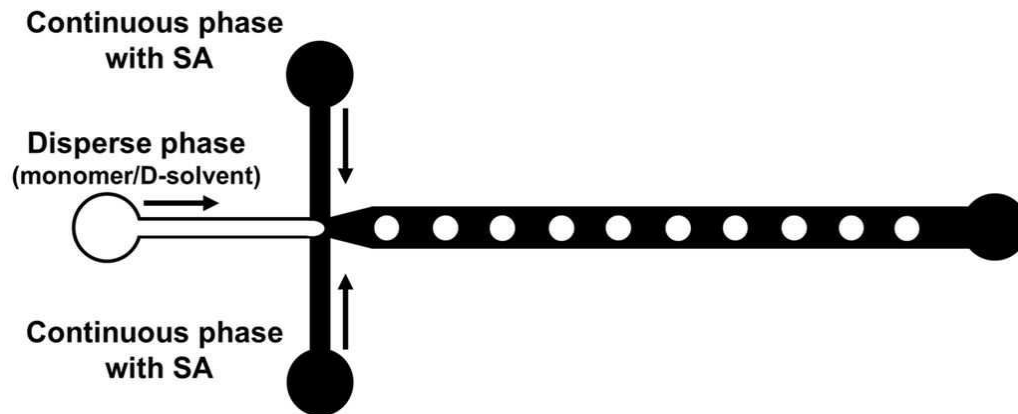
[0049]

[0050] 실시예 3 : 다중 에멀전의 형성을 이용한 마이크로 캡슐의 제조

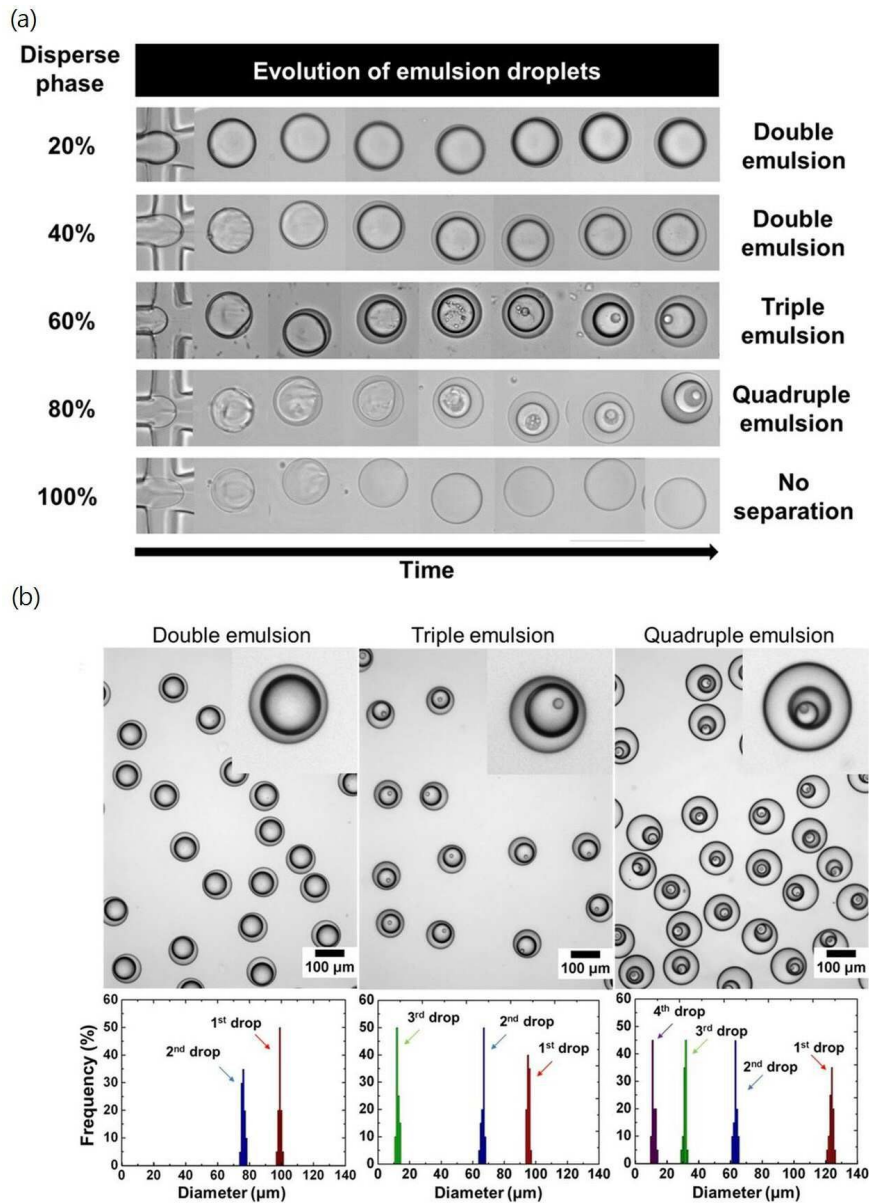
- [0051] 다중 에멀전은 마이크로캡슐의 주형으로 사용할 수 있다. 본 발명에 의한 다중 에멀전의 마이크로캡슐 주형으로의 유용성을 확인하기 위하여 실시예 2의 방법에 의해 형성된 다중 에멀전이 배출구로 배출되기 직전에 100W HBO 수은 램프와 UV-2A 필터(Nikon, Japan)를 이용하여 330~380nm의 빛을 조사하였다. 배출구를 통해 배출된 고분자 입자를 용기에 수집하고 연속상을 제거하기 위하여 광량의 2-프로판올로 세척하였다. 도 5는 20% 및 80% PEG-DA를 이용하여 각각 제조한 더블 에멀전과 사중 에멀전에 광을 조사하여 제조한 마이크로캡슐의 개념도 및 광학이미지 사진이다. 도 5로부터 더블 에멀전으로부터는 한겹의 마이크로캡슐이, 사중 에멀전으로부터는 이중 구조의 마이크로캡슐이 형성된 것을 확인할 수 있다. 마찬가지로 삼중 에멀전으로부터는 마이크로비드가 들어있는 마이크로캡슐을 제조할 수 있다.
- [0052] 마이크로캡슐을 유효물질의 탑재체로 사용하기 위해서는 건조상태로 일정기간 보관한 후에 다시 수화시키는 경우에도 구조적 성질을 유지하여야 한다. 상기에서 제조된 마이크로캡슐이 건조 및 수화과정에서 안정성을 유지하는지 확인하기 위하여 위의 방법에 의해 수득된 마이크로캡슐을 패트리디쉬에 담아 건조하였다. 건조 후 CCD 카메라를 사용하여 촬영하면서 패트리디쉬에 물을 넣고 마이크로캡슐의 형태변화를 관찰하고 그 결과를 도 6에 도시하였다. 도 6으로부터 건조된 마이크로캡슐은 수화에 의해 빠르게 팽윤하여 7초 후에는 거의 원상으로 복귀함을 알 수 있다.
- [0053] 도 7은 상기 표 2의 조건에서 분산제로 NIPAm을 사용한 사중 에멀전(상) 및 삼중 에멀전(하)로부터 제조된 마이크로캡슐 부피의 온도에 대한 변화를 보여주는 광학 현미경 사진이다. 온도가 증가하여 임계 용해 온도(critical solution temperature) 이상이 되면 물과 분리되어 소수성을 갖게된다는 것으로부터 예상한 바와 같이 NIPAm 마이크로캡슐은 온도가 증가함에 따라 부피가 감소하였다. 즉, 마이크로캡슐은 NIPAm 고유의 열감응성(thermosensitivity)을 유지하였다.
- [0054] **실시예 4 : 다중 에멀전의 형성을 이용한 유효물질의 캡슐화**
- [0055] 다중 에멀전의 또 다른 응용 형태의 하나인 유효물질의 캡슐화에 본 발명에 의한 다중 에멀전이 이용될 수 있는지 확인하였다. 다중 에멀전을 이용한 캡슐화는 서로 다른 기능을 갖는 유효물질을 분리된 형태로 저장할 수 있어 교차 오염을 방지할 수 있다.
- [0056] 먼저, 분산상에 소수성 형광 염료인 Nile red(Sigma-Aldrich Chemicals, USA)을 10 $\mu\text{g/ml}$ 의 농도로 혼합한 것을 제외하고는 실시예 2와 1)과 동일한 방법에 의해 다중 에멀전을 제조하였다. 도 8의 a는 생성된 다중 에멀전의 형광이미지로 다중 에멀전의 제한된 영역에 Nile red가 캡슐화되어 있는 것을 확인할 수 있었다.
- [0057] 나아가, 두가지 물질을 한번의 공정으로 각각의 제한 영역에 캡슐화할 수 있는지 확인하기 위하여 친수성의 푸른색 염료인 Erioglaucine disodium salt (Sigma-Aldrich Chemicals, USA)과 소수성의 붉은색 염료인 TeratopRedHL-S(Huntsmann으로부터 제공받음, Switzerlan)을 각각 1mg/ml의 농도로 40% PEA-DA 수용액 분산상에 혼합한 것을 제외하고는 실시예 2와 동일한 방법에 의해 다중 에멀전을 제조하였다. 제조된 다중 에멀전을 PDMS 용기로 옮기고 Color CCD 카메라(Phantom Miro eX2, Vision research, USA) -2A: 510-560nm, Nikon, Japan)를 사용하여 광학 이미지를 측정하고 그 결과를 도 8의 b에 도시하였다.
- [0058] 이와 별도로 소수성 염료인 fluorescein(Sigma-Aldrich Chemicals, USA)과 친수성 염료인 sulforhodamine B(Sigma-Aldrich Chemicals, USA)을 10 $\mu\text{g/ml}$ 및 1ng/ml의 농도로 40% PEA-DA 수용액 분산상에 혼합한 것을 제외하고는 실시예 2와 동일한 방법에 의해 다중 에멀전을 제조하였다. fluorescein과 sulforhodamine B의 물에 대한 용해도는 각각 0.8 및 70g/L이다. 제조된 다중 에멀전을 PDMS 용기로 옮기고 두가지 필터(B-2A: 450~490nm; G-2A: 510-560nm, Nikon, Japan)를 사용하여 각각 형광을 측정한 후 형광이미지를 결합하여 도 8의 c에 도시하였다. B-2A 필터에 의하면 fluorecein을, G-2A 필터는 sulforhodamine B를 선택적으로 여기시킬 수 있으며 fluorecein은 초록색 형광을, sulforhodamine B은 붉은 색 형광을 나타낸다.
- [0059] 도 8의 b와 c에서 이중 에멀전에서 친수성인 Erioglaucine disodium salt 와 sulforhodamine B는 내부 공간에 소수성인 TeratopRedHL-S와 fluorecein은 껍질(shell) 부분에 선택적으로 캡슐화된 것을 확인할 수 있다.

도면

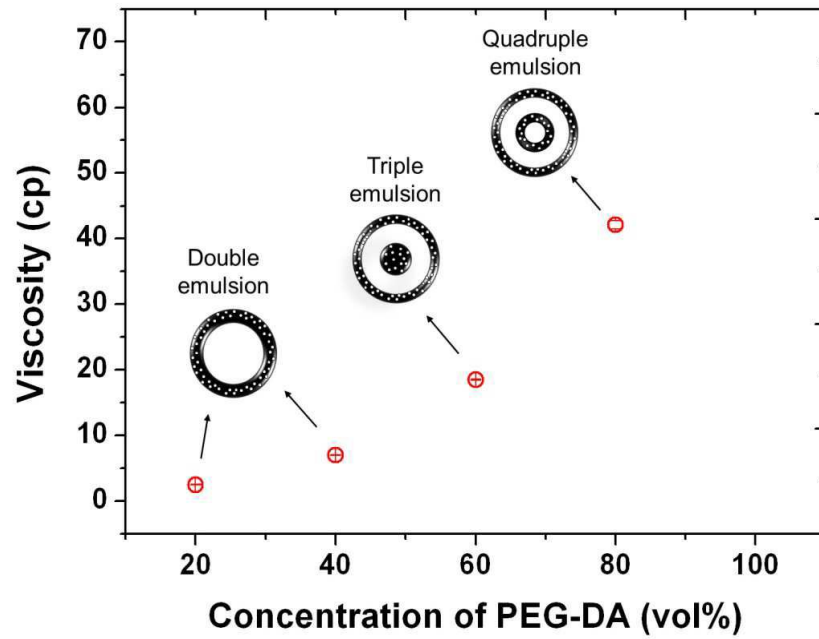
도면1



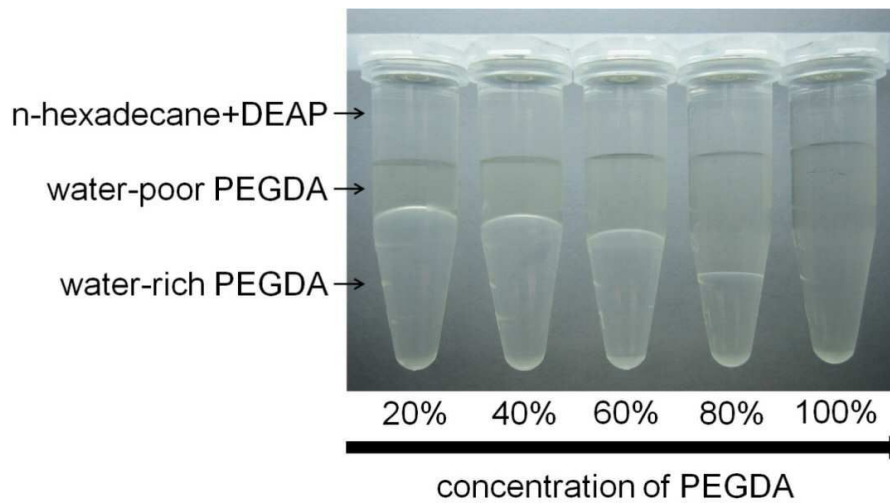
도면2



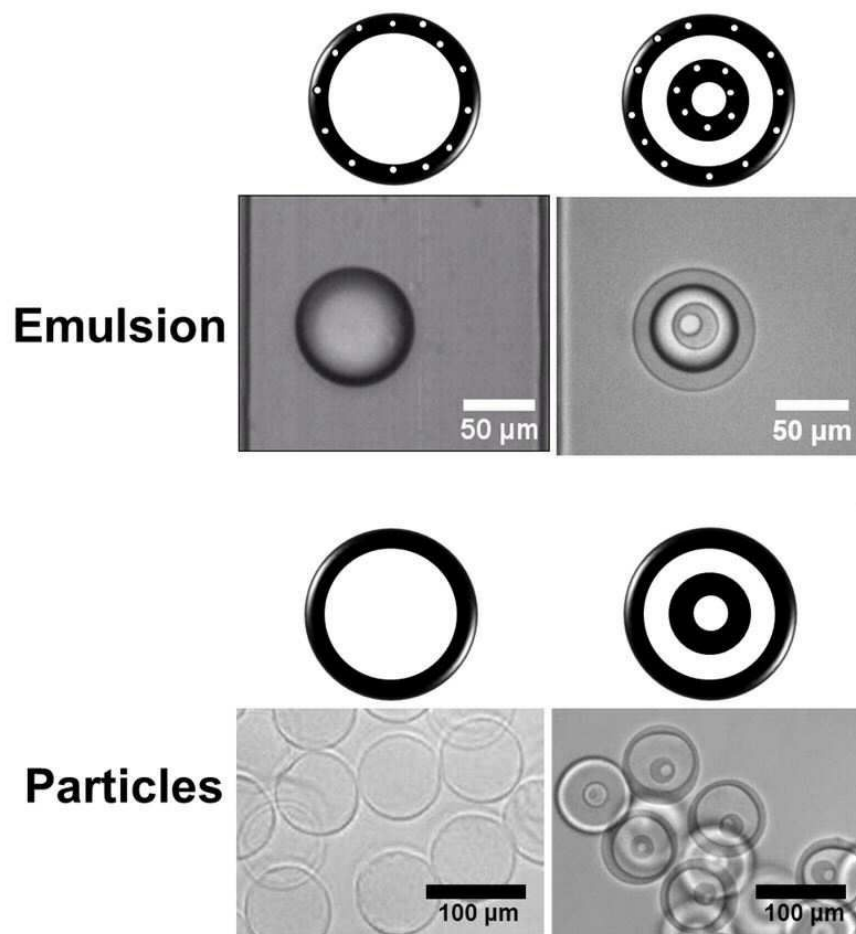
도면3



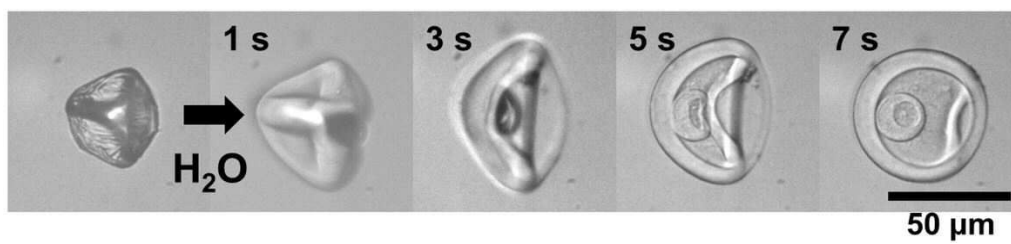
도면4



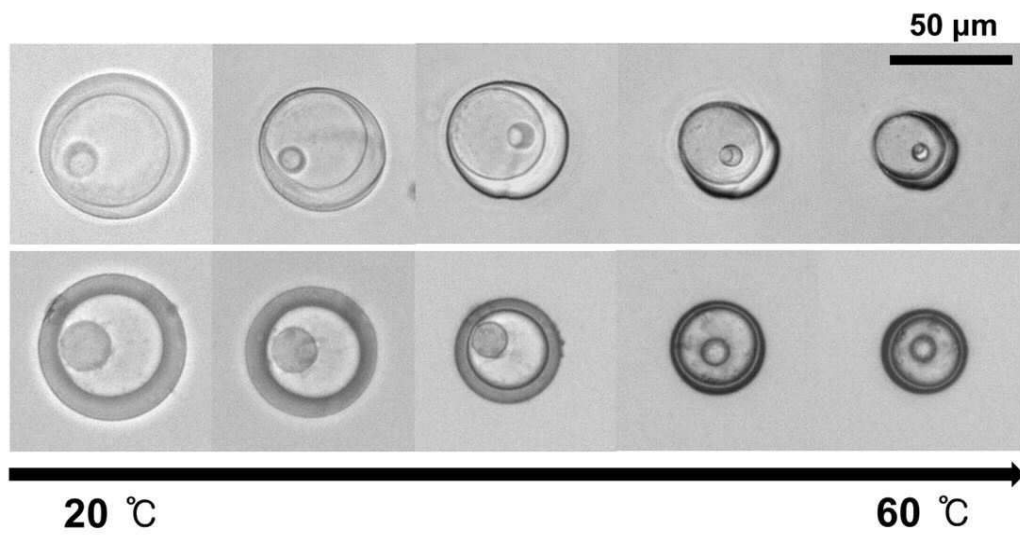
도면5



도면6



도면7



도면8

