



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0047538
(43) 공개일자 2020년05월07일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C12M 1/12 (2006.01) B01L 3/00 (2006.01)
C08F 214/18 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C12M 25/10 (2013.01)
B01L 3/5023 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2020-7005110
- (22) 출원일자(국제) 2018년09월14일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2020년02월21일
- (86) 국제출원번호 PCT/JP2018/034244
- (87) 국제공개번호 WO 2019/054500
국제공개일자 2019년03월21일
- (30) 우선권주장
JP-P-2017-177979 2017년09월15일 일본(JP)

- (71) 출원인
에이지씨 가부시키키가이샤
일본 도쿄도 지요다쿠 마루노우치 1초메 5방 1코
- (72) 발명자
오쿠라 마사히로
일본 도쿄도 지요다쿠 마루노우치 1초메 5방 1코
에이지씨 가부시키키가이샤 나이
다구치 다이스케
일본 도쿄도 지요다쿠 마루노우치 1초메 5방 1코
에이지씨 가부시키키가이샤 나이
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
특허법인코리아나

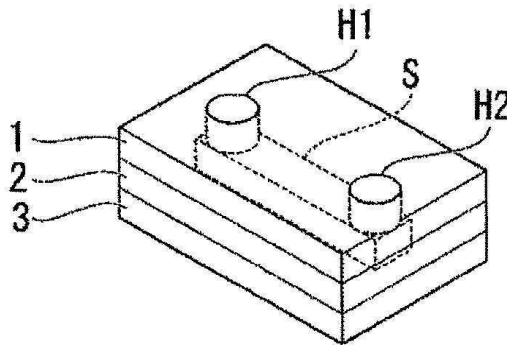
전체 청구항 수 : 총 19 항

(54) 발명의 명칭 **마이크로 유로 칩**

(57) 요약

내부에 유로로서 사용할 수 있는 내부 공간을 형성한 칩으로서, 유로의 약제 비흡수성이 우수한 마이크로 유로 칩을 제공한다. 복수의 개구 (H1, H2) 와, 복수의 개구 (H1, H2) 를 잇는 내부 공간 (S) 이 형성되어 있고, 내부 공간 (S) 에 접하는 면의 적어도 일부가, CF₂=CFX (X 는 불소 원자, 염소 원자, 또는 CF₃) 에 기초하는 단위를 5 ~ 99 몰% 함유하는 함불소 공중합체로 이루어지는 마이크로 유로 칩.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

C08F 214/18 (2013.01)

B01L 2300/16 (2013.01)

(72) 발명자

이데 마사미치

일본 도쿄도 지요다쿠 마루노우치 1쵸메 5방 1고

에이지씨 가부시키키가이샤 나이

마츠오카 나오키

일본 도쿄도 지요다쿠 마루노우치 1쵸메 5방 1고

에이지씨 가부시키키가이샤 나이

명세서

청구범위

청구항 1

복수의 개구와, 상기 복수의 개구를 잇는 내부 공간이 형성되어 있고, 상기 내부 공간에 접하는 면의 적어도 일부가, $CF_2=CFX$ (X 는 불소 원자, 염소 원자, 또는 CF_3 이다) 에 기초하는 단위를, 공중합체의 전체 단위에 대해, 5 ~ 99 몰% 함유하는 함불소 공중합체로 이루어지는 마이크로 유로 칩.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

상기 내부 공간이, 세포를 수용하는 수용부를 포함하는, 마이크로 유로 칩.

청구항 3

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

적어도 제 1 기판과 제 2 기판과 제 3 기판이 이 순으로 적층되고, 상기 제 1 기판에는 복수의 관통공이 형성되고, 상기 제 2 기판에는 상기 제 1 기판의 복수의 관통공을 잇도록, 표면으로부터 이면으로 관통하는 관통홈이 형성되고,

상기 제 1 기판, 제 2 기판 및 제 3 기판 중 적어도 1 개가 상기 함불소 공중합체로 이루어지거나, 또는,

상기 제 1 기판의 복수의 관통공의 내벽면 및 상기 관통홈에 면하는 면, 상기 제 2 기판의 관통홈의 내벽면, 그리고 상기 제 3 기판의 상기 관통홈에 면하는 면 중 적어도 일부가 상기 함불소 공중합체로 코팅되어 있는, 마이크로 유로 칩.

청구항 4

제 3 항에 있어서,

상기 복수의 관통공과 상기 관통홈으로 형성되는 내부 공간이, 세포를 수용하는 수용부를 포함하는, 마이크로 유로 칩.

청구항 5

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

적어도 제 1 기판과 제 2 기판이 적층되고, 상기 제 1 기판에는 복수의 관통공이 형성되고, 상기 제 2 기판에는 상기 제 1 기판의 복수의 관통공을 잇도록 바닥이 있는 홈이 형성되고,

상기 제 1 기판 및 제 2 기판 중 적어도 1 개가 상기 함불소 공중합체로 이루어지거나, 또는,

상기 제 1 기판의 복수의 관통공의 내벽면 및 상기 홈에 면하는 면, 그리고 상기 제 2 기판의 홈의 바닥면 및 내벽면 중 적어도 일부가, 상기 함불소 공중합체로 코팅되어 있는, 마이크로 유로 칩.

청구항 6

제 5 항에 있어서,

상기 복수의 관통공과 상기 바닥이 있는 홈으로 형성되는 내부 공간이, 세포를 수용하는 수용부를 포함하는, 마이크로 유로 칩.

청구항 7

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

적어도 제 1 기판과 제 2 기판이 적층되고, 상기 제 1 기판에는 복수의 관통공이 형성되고, 관통공과 관통공을

있도록 배치된 바닥이 있는 홈을 갖고, 상기 제 2 기판에는 구멍이나 홈도 갖지 않고,

상기 제 1 기판의 복수의 관통공의 내벽면 및 상기 홈에 면하는 면 중 적어도 일부가 상기 함불소 공중합체로 이루어지거나, 또는,

상기 제 1 기판의 복수의 관통공의 내벽면 및 상기 홈에 면하는 면 중 적어도 일부가 상기 함불소 공중합체로 코팅되어 있는, 마이크로 유로 칩.

청구항 8

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

적어도 제 1 기판과 제 2 기판이 적층되고, 상기 제 1 기판에는 복수의 관통공과 바닥이 있는 홈이 형성되고, 상기 제 2 기판에는 상기 제 1 기판의 복수의 관통공을 있도록 배치된 바닥이 있는 홈을 갖고, 상기 제 1 과 제 2 기판의 사이에, 상기 관통공을 막지 않도록 배치된 필름을 갖고,

상기 제 1 기판의 복수의 관통공의 내벽면 및 상기 바닥이 있는 홈에 면하는 면, 상기 제 2 기판의 상기 홈의 바닥면 및 내벽면 중 적어도 일부가 상기 함불소 공중합체로 이루어지거나, 또는,

상기 제 1 기판의 복수의 관통공의 내벽면 및 상기 제 2 기판의 상기 홈의 바닥면 및 내벽면 중 적어도 일부가, 상기 함불소 공중합체로 코팅되어 있는, 마이크로 유로 칩.

청구항 9

제 8 항에 있어서,

제 8 항에 기재된 필름이, 콜라겐, 폴리디메틸실록산, 또는 $CF_2=CFX$ (X 는 불소 원자, 염소 원자, 또는 CF_3 이다) 에 기초하는 단위를 5 ~ 99 몰% 함유하는 함불소 공중합체로 이루어지는, 마이크로 유로 칩.

청구항 10

제 1 항 내지 제 9 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 함불소 공중합체가, 테트라플루오로에틸렌에 기초하는 단위를 50 ~ 80 mol% 갖는 공중합체이고, 산소의 투과 계수가 $1.0 \sim 390 \times 10^{-10}$ [$cm^3 \cdot cm / (cm^2 \cdot s \cdot cmHg)$], 또한 이산화탄소의 투과 계수가 $5.0 \sim 1900 \times 10^{-10}$ [$cm^3 \cdot cm / (cm^2 \cdot s \cdot cmHg)$] 인, 마이크로 유로 칩.

청구항 11

제 1 항 내지 제 10 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 함불소 공중합체가, 테트라플루오로에틸렌에 기초하는 단위를 50 ~ 70 mol% 함유하는 공중합체이고, 타입 A 듀로미터 경도가 80 이하이고, 영률이 1.5 MPa 이하, 니페디핀 흡수율이 30 % 이하, Bay K8644 흡수율이 10 % 이하이고, 칩의 내부 공간을 육안으로 확인할 수 있는, 마이크로 유로 칩.

청구항 12

제 1 항 내지 제 11 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 $CF_2=CFX$ 에 기초하는 단위가, 테트라플루오로에틸렌에 기초하는 단위, 헥사플루오로프로필렌에 기초하는 단위, 또는 클로로트리플루오로에틸렌에 기초하는 단위인, 마이크로 유로 칩.

청구항 13

제 1 항 내지 제 12 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 함불소 공중합체가, 추가로, 프로필렌에 기초하는 단위, 에틸렌에 기초하는 단위, 불화비닐리덴에 기초하는 단위, 및 퍼플루오로(알킬비닐에테르)에 기초하는 단위로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 1 종을, 중합체가 함유하는 전체 단위에 대해, 1 ~ 95 몰% 을 함유하는, 마이크로 유로 칩.

청구항 14

제 1 항 내지 제 13 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 함불소 공중합체가,

테트라플루오로에틸렌에 기초하는 단위와 프로필렌에 기초하는 단위를 함유하고, 전체 단위에 대해 이것들의 합계가 65 ~ 100 몰% 인 공중합체,

테트라플루오로에틸렌에 기초하는 단위와 에틸렌에 기초하는 단위를 함유하고, 전체 단위에 대해 이것들의 합계가 80 ~ 100 몰% 인 공중합체,

헥사플루오로프로필렌에 기초하는 단위와 불화비닐리텐에 기초하는 단위를 함유하고, 전체 단위에 대해 이것들의 합계가 50 ~ 100 몰% 인 공중합체,

클로로트리플루오로에틸렌에 기초하는 단위와 에틸렌에 기초하는 단위를 함유하고, 전체 단위에 대해 이것들의 합계가 80 ~ 100 몰% 인 공중합체,

테트라플루오로에틸렌에 기초하는 단위와 퍼플루오로(알킬비닐에테르)에 기초하는 단위를 함유하고, 전체 단위에 대해 이것들의 합계가 50 ~ 100 몰% 인 공중합체, 또는

테트라플루오로에틸렌에 기초하는 단위와 헥사플루오로프로필렌에 기초하는 단위를 함유하고, 전체 단위에 대해 이것들의 합계가 50 ~ 100 몰% 인 공중합체 중 어느 것인, 마이크로 유로 칩.

청구항 15

제 1 항 내지 제 14 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 함불소 공중합체가, 그 공중합체에 대해, 요오드 원자를 0.01 ~ 5.0 질량% 갖는, 마이크로 유로 칩.

청구항 16

제 1 항 내지 제 15 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 함불소 공중합체가,

테트라플루오로에틸렌에 기초하는 단위와 프로필렌에 기초하는 단위를 함유하고, 전체 단위에 대해 이것들의 합계가 65 ~ 100 몰% 이고,

테트라플루오로에틸렌에 기초하는 단위/프로필렌에 기초하는 단위의 몰비가 30/70 ~ 70/30 이고, 요오드 원자를 0.01 ~ 5.0 질량% 함유하는, 마이크로 유로 칩.

청구항 17

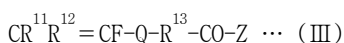
제 1 항 내지 제 16 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 함불소 공중합체가,

테트라플루오로에틸렌에 기초하는 단위와 퍼플루오로(알킬비닐에테르)에 기초하는 단위를 함유하고, 전체 단위에 대해 이것들의 합계가 50 ~ 100 몰% 이고,

테트라플루오로에틸렌에 기초하는 단위/퍼플루오로(알킬비닐에테르)에 기초하는 단위의 몰비가 5/95 ~ 95/5 이고,

하기 식 (III) 으로 나타내는 단량체 III 에 기초하는 단위를 0.1 ~ 20 mol% 함유하는, 마이크로 유로 칩.



(식 (III) 중, R¹¹, R¹² 는, 각각 독립적으로, 수소 원자 또는 불소 원자이고, Q 는 단결합 또는 에테르성 산소 원자이고, R¹³ 은 플루오로알킬렌기 또는 2 이상의 플루오로알킬렌기의 적어도 편말단 혹은 탄소-탄소 결합간에 에테르성 산소 원자를 갖는 기이고, -Z 는 -OH, -OR¹⁴, -NR¹⁵R¹⁶, -NR¹⁷NR¹⁸H, 또는 NR¹⁹OR²⁰ 이고, R¹⁴ 는 알킬기이고, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹, R²⁰ 은 각각 독립적으로 수소 원자 또는 알킬기이다)

청구항 18

제 1 항 내지 제 17 항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 내부 공간에 세포를 함유하는, 마이크로 유로 칩.

청구항 19

제 18 항에 있어서,
상기 함불소 공중합체가, 테트라플루오로에틸렌에 기초하는 단위를 50 ~ 70 몰% 함유하는 공중합체이고, 상기 내부 공간에 세포를 함유한 상태에 있어서의 세포 배양면의 신장률이 1.0 ~ 25.0 % 인, 마이크로 유로 칩.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은, 유로로서 사용할 수 있는 내부 공간을 형성한 마이크로 유로 칩에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 약품 등의 동물에 대한 독성 평가 등을 실시하는 시험에서는, 세포를 살아 있는 상태에서 수용하고, 유로를 통하여 그곳에 약제를 공급하여 세포를 배양하면서 약제와 접촉시켜 관찰, 평가를 실시하는 디바이스가 필요해지고 있다. 특허문헌 1 에는, 동물 실험 약제의 기능 평가 등을 실시할 때에, 내부에 유로를 갖는 마이크로 유체 디바이스를 사용하고, 유로 내에 약제와 세포를 공급하여 배양하는 방법이 기재되어 있다.

선행기술문헌

특허문헌

[0003] (특허문헌 0001) 국제 공개 제2016/104541호

발명의 내용

해결하려는 과제

[0004] 특허문헌 1 에 있어서, 마이크로 유체 디바이스의 재료는 특별히 고려되지 않고, 단락 0083 에는 폴리디메틸실록산 등의 일반적인 중합체가 예시되어 있다.

[0005] 그러나, 이와 같은 디바이스의 재료는, 생체와 같은 유연성이나, 세포 상태를 외부로부터 관찰하기 위하여 투명성이 필요해지는 것 외에, 약제의 평가를 실시할 때에, 디바이스에 있어서의 유로를 형성하는 재료가 약제를 흡수하거나, 약제와 반응하거나 하는 경우에는, 정확한 평가를 할 수 없다.

[0006] 본 발명은, 약품 등의 동물에 대한 독성 평가 등에 사용되는 마이크로 유체 디바이스로서 바람직하고, 디바이스에 있어서 유로를 형성하는 재료가 유연성이나 투명성을 갖고, 또한 약제의 비흡수성이 우수하고, 유로로서 사용할 수 있는 내부 공간을 형성한 마이크로 유로 칩 (이하, 간단히, 칩이라고도 한다) 의 제공을 목적으로 한다.

과제의 해결 수단

[0007] 본 발명은, 상기의 목적을 달성하기 위한 것으로, 이하의 양태를 갖는다.

[0008] [1] 복수의 개구와, 상기 복수의 개구를 잇는 내부 공간이 형성되어 있고, 상기 내부 공간에 접하는 면의 적어도 일부가, CF₂=CFX (X 는 불소 원자, 염소 원자, 또는 CF₃ 이다) 에 기초하는 단위를, 공중합체의 전체 단위에 대해, 5 ~ 99 몰% 함유하는 함불소 공중합체로 이루어지는 칩.

[0009] [2] 상기 내부 공간이, 세포를 수용하는 수용부를 포함하는, [1] 의 칩.

[0010] [3] 적어도 제 1 기판과 제 2 기판과 제 3 기판이 이 순으로 적층되고, 상기 제 1 기판에는 복수의 관통공이 형

성되고, 상기 제 2 기관에는 상기 제 1 기관의 복수의 관통공을 잇도록, 표면으로부터 이면으로 관통하는 관통홈이 형성되고,

- [0011] 상기 제 1 기관, 제 2 기관 및 제 3 기관 중 적어도 1 개가 상기 함불소 공중합체로 이루어지거나, 또는,
- [0012] 상기 제 1 기관의 복수의 관통공의 내벽면 및 상기 관통홈에 면하는 면, 상기 제 2 기관의 관통홈의 내벽면, 그리고 상기 제 3 기관의 상기 관통홈에 면하는 면 중 적어도 일부가 상기 함불소 공중합체로 코팅되어 있는, [1] 또는 [2] 의 칩.
- [0013] [4] 상기 복수의 관통공과 상기 관통홈으로 형성되는 내부 공간이, 세포를 수용하는 수용부를 포함하는, [3] 의 칩.
- [0014] [5] 적어도 제 1 기관과 제 2 기관이 적층되고, 상기 제 1 기관에는 복수의 관통공이 형성되고, 상기 제 2 기관에는 상기 제 1 기관의 복수의 관통공을 잇도록 바닥이 있는 홈이 형성되고,
- [0015] 상기 제 1 기관 및 제 2 기관 중 적어도 1 개가 상기 함불소 공중합체로 이루어지거나, 또는,
- [0016] 상기 제 1 기관의 복수의 관통공의 내벽면 및 상기 홈에 면하는 면, 그리고 상기 제 2 기관의 홈의 바닥면 및 내벽면 중 적어도 일부가, 상기 함불소 공중합체로 코팅되어 있는, [1] 또는 [2] 의 칩.
- [0017] [6] 상기 복수의 관통공과 상기 바닥이 있는 홈으로 형성되는 내부 공간이, 세포를 수용하는 수용부를 포함하는, [5] 의 칩.
- [0018] [7] 적어도 제 1 기관과 제 2 기관이 적층되고, 상기 제 1 기관에는 복수의 관통공이 형성되고, 관통공과 관통공을 잇도록 배치된 바닥이 있는 홈을 갖고, 상기 제 2 기관에는 구멍이나 홈도 갖지 않고,
- [0019] 상기 제 1 기관의 복수의 관통공의 내벽면 및 상기 홈에 면하는 면 중 적어도 일부가 상기 함불소 공중합체로 이루어지거나, 또는,
- [0020] 상기 제 1 기관의 복수의 관통공의 내벽면 및 상기 홈에 면하는 면 중 적어도 일부가 상기 함불소 공중합체로 코팅되어 있는, [1] 또는 [2] 의 칩.
- [0021] [8] 적어도 제 1 기관과 제 2 기관이 적층되고, 상기 제 1 기관에는 복수의 관통공과 바닥이 있는 홈이 형성되고, 상기 제 2 기관에는 상기 제 1 기관의 복수의 관통공을 잇도록 배치된 바닥이 있는 홈을 갖고, 상기 제 1 과 제 2 기관의 사이에, 상기 관통공을 막지 않도록 배치된 필름을 갖고,
- [0022] 상기 제 1 기관의 복수의 관통공의 내벽면 및 상기 바닥이 있는 홈에 면하는 면, 상기 제 2 기관의 상기 홈의 바닥면 및 내벽면 중 적어도 일부가 상기 함불소 공중합체로 이루어지거나, 또는, 상기 제 1 기관의 복수의 관통공의 내벽면 및 상기 제 2 기관의 상기 홈의 바닥면 및 내벽면 중 적어도 일부가, 상기 함불소 공중합체로 코팅되어 있는, [1] 또는 [2] 의 칩.
- [0023] [9] 상기 [8] 에 기재된 필름이, 콜라겐, 폴리디메틸실록산, 또는 $CF_2=CFX$ (X 는 불소 원자, 염소 원자, 또는 CF_3 이다) 에 기초하는 단위를 5 ~ 99 몰% 함유하는 함불소 공중합체로 이루어지는, [8] 의 칩.
- [0024] [10] 상기 함불소 공중합체가, 테트라플루오로에틸렌에 기초하는 단위를 50 ~ 80 mol% 갖는 공중합체이고, 산소의 투과 계수가 $1.0 \sim 390 \times 10^{-10}$ [$cm^3 \cdot cm / (cm^2 \cdot s \cdot cmHg)$], 또한 이산화탄소의 투과 계수가 $5.0 \sim 1900 \times 10^{-10}$ [$cm^3 \cdot cm / (cm^2 \cdot s \cdot cmHg)$] 인, [1] ~ [9] 중 어느 하나의 칩.
- [0025] [11] 상기 함불소 공중합체가, 테트라플루오로에틸렌에 기초하는 단위를 50 ~ 70 mol% 함유하는 공중합체이고, 타입 A 듀로미터 경도가 80 이하이고, 영률이 1.5 MPa 이하, 니페디핀 흡수율이 30 % 이하, Bay K8644 흡수율이 10 % 이하이고, 칩의 내부 공간을 육안으로 확인할 수 있는, [1] ~ [10] 중 어느 하나의 칩.
- [0026] [12] 상기 $CF_2=CFX$ 에 기초하는 단위가, 테트라플루오로에틸렌에 기초하는 단위, 헥사플루오로프로필렌에 기초하는 단위, 또는 클로로트리플루오로에틸렌에 기초하는 단위인, [1] ~ [11] 중 어느 하나의 칩.
- [0027] [13] 상기 함불소 공중합체가, 추가로, 프로필렌에 기초하는 단위, 에틸렌에 기초하는 단위, 불화비닐리덴에 기초하는 단위, 및 퍼플루오로(알킬비닐에테르)에 기초하는 단위로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 1 종을, 중합체가 함유하는 전체 단위에 대해, 1 ~ 95 몰% 을 함유하는, [1] ~ [12] 중 어느 하나의 칩.

- [0028] [14] 상기 함불소 공중합체가,
- [0029] 테트라플루오로에틸렌에 기초하는 단위와 프로필렌에 기초하는 단위를 함유하고, 전체 단위에 대해 이것들의 합계가 65 ~ 100 몰% 인 공중합체,
- [0030] 테트라플루오로에틸렌에 기초하는 단위와 에틸렌에 기초하는 단위를 함유하고, 전체 단위에 대해 이것들의 합계가 80 ~ 100 몰% 인 공중합체,
- [0031] 헥사플루오로프로필렌에 기초하는 단위와 불화비닐리덴에 기초하는 단위를 함유하고, 전체 단위에 대해 이것들의 합계가 50 ~ 100 몰% 인 공중합체,
- [0032] 클로로트리플루오로에틸렌에 기초하는 단위와 에틸렌에 기초하는 단위를 함유하고, 전체 단위에 대해 이것들의 합계가 80 ~ 100 몰% 인 공중합체,
- [0033] 테트라플루오로에틸렌에 기초하는 단위와 퍼플루오로(알킬비닐에테르)에 기초하는 단위를 함유하고, 전체 단위에 대해 이것들의 합계가 50 ~ 100 몰% 인 공중합체, 또는
- [0034] 테트라플루오로에틸렌에 기초하는 단위와 헥사플루오로프로필렌에 기초하는 단위를 함유하고, 전체 단위에 대해 이것들의 합계가 50 ~ 100 몰% 인 공중합체 중 어느 것인, [1] ~ [13] 중 어느 하나의 칩.
- [0035] [15] 상기 함불소 공중합체가, 그 공중합체에 대해, 요오드 원자를 0.01 ~ 5.0 질량% 갖는, [1] ~ [14] 중 어느 하나의 칩.
- [0036] [16] 상기 함불소 공중합체가,
- [0037] 테트라플루오로에틸렌에 기초하는 단위와 프로필렌에 기초하는 단위를 함유하고, 전체 단위에 대해 이것들의 합계가 65 ~ 100 몰% 이고,
- [0038] 테트라플루오로에틸렌에 기초하는 단위/프로필렌에 기초하는 단위의 몰비가 30/70 ~ 70/30 이고, 요오드 원자를 0.01 ~ 5.0 질량% 함유하는, [1] ~ [15] 중 어느 하나의 칩.
- [0039] [17] 상기 함불소 공중합체가,
- [0040] 테트라플루오로에틸렌에 기초하는 단위와 퍼플루오로(알킬비닐에테르)에 기초하는 단위를 함유하고, 전체 단위에 대해 이것들의 합계가 50 ~ 100 몰% 이고,
- [0041] 테트라플루오로에틸렌에 기초하는 단위/퍼플루오로(알킬비닐에테르)에 기초하는 단위의 몰비가 5/95 ~ 95/5 이고,
- [0042] 하기 식 (III) 으로 나타내는 단량체 III 에 기초하는 단위를 0.1 ~ 20 mol% 함유하는, [1] ~ [16] 중 어느 하나의 칩.
- [0043] $CR^{11,12} = CF-Q-R^{13}-CO-Z \cdots$ (III)
- [0044] (식 (III) 중, R^{11} , R^{12} 는, 각각 독립적으로, 수소 원자 또는 불소 원자이고, Q 는 단결합 또는 에테르성 산소 원자이고, R^{13} 은 플루오로알킬렌기 또는 2 이상의 플루오로알킬렌기의 적어도 편말단 혹은 탄소-탄소 결합간에 에테르성 산소 원자를 갖는 기이고, -Z 는 -OH, -OR¹⁴, -NR^{15,16}, -NR^{17,18}H, 또는 NR^{19,20}OR²⁰ 이고, R^{14} 는 알킬기이고, R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{20} 은 각각 독립적으로 수소 원자 또는 알킬기이다)
- [0045] [18] 상기 내부 공간에 세포를 함유하는, [1] ~ [17] 중 어느 하나의 칩.
- [0046] [19] 상기 함불소 공중합체가, 테트라플루오로에틸렌에 기초하는 단위를 50 ~ 70 몰% 함유하는 공중합체이고, 상기 내부 공간에 세포를 함유한 상태에 있어서의 세포 배양면의 신장률이 1.0 ~ 25.0 % 인, [18] 의 칩.

발명의 효과

- [0047] 본 발명의 마이크로 유로 칩은, 유로를 형성하는 재료가 유연성이나 투명성을 갖고, 또한 약제 비흡수성이 우수하며, 유로로서 사용할 수 있는 내부 공간을 갖고, 유로의 약제 비흡수성이 우수하다.

도면의 간단한 설명

- [0048] 도 1 은, 본 발명의 칩의 제 1 양태의 모식 사시도이다.
- 도 2 는, 도 1 의 칩의 모식 단면도이다.
- 도 3 은, 도 1 의 칩을 분해한 3 개의 기체의 모식 평면도이다.
- 도 4 는, 본 발명의 칩의 제 3 양태를 나타내는 모식 단면도이다.
- 도 5 는, 도 4 의 칩을 분해한 2 개의 기체의 모식 평면도이다.
- 도 6 은, 본 발명의 칩의 제 5 양태를 나타내는 모식 단면도이다.
- 도 7 은, 도 6 의 칩을 분해한 모식 평면도이다.
- 도 8 은, 본 발명의 칩의 제 7 양태를 나타내는 모식 단면도이다.
- 도 9 는, 도 8 의 칩을 분해한 모식 평면도이다.
- 도 10 은, 본 발명의 칩의 제 7, 제 8 양태의 구체에 구조를 나타낸다.
- 도 11 은, 실험예 1 의 약제 비흡수성의 평가 결과를 나타내는 형광 현미경 사진이다.
- 도 12 는, 비교예 1 의 약제 비흡수성의 평가 결과를 나타내는 형광 현미경 사진이다.
- 도 13 은, 실험예 2 의 약제 비흡수성의 평가 결과를 나타내는 형광 현미경 사진이다.
- 도 14 는, 실험예 3 의 약제 비흡수성의 평가 결과를 나타내는 형광 현미경 사진이다.
- 도 15 는, 실험예 4 의 약제 비흡수성의 평가 결과를 나타내는 형광 현미경 사진이다.
- 도 16 은, 실험예 5 의 약제 비흡수성의 평가 결과를 나타내는 형광 현미경 사진이다.
- 도 17 은, 실험예 6 의 약제 비흡수성의 평가 결과를 나타내는 형광 현미경 사진이다.
- 도 18 은, 실험예 7 의 약제 비흡수성의 평가 결과를 나타내는 형광 현미경 사진이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0049] 이하의 용어의 정의는, 본 명세서 및 특허 청구의 범위에 걸쳐 적용된다.
- [0050] 「단량체에 기초하는 단위」란, 단량체 1 분자가 중합함으로써 직접 형성되는 원자단과, 상기 원자단의 일부를 화학 변환함으로써 얻어지는 원자단의 총칭이다.
- [0051] 「에테르성 산소 원자」란, 탄소-탄소 원자간에 있어서 에테르 결합 (-O-) 을 형성하는 산소 원자를 의미한다.
- [0052] 「퍼플루오로알킬렌기」란, 알킬렌기의 탄소 원자에 공유 결합하는 수소 원자가 모두 불소 원자로 치환된 기를 의미한다.
- [0053] 「~」로 나타내는 수치 범위는, ~ 의 전후의 수치를 하한치 및 상한치로 하는 수치 범위를 의미한다.
- [0054] <제 1 양태>
- [0055] 도 1 은, 본 발명의 칩의 제 1 양태를 나타내는 모식 사시도이고, 도 2 는 도 1 의 칩의 모식 단면도이다. 1 ~ 3 은 제 1 ~ 제 3 기관을 각각 나타낸다. 도 3 은 칩을 제 1 ~ 제 3 기관으로 분해한 모식 평면도이다. 본 양태에 있어서, 제 1 ~ 제 3 기관은 합불소 공중합체로 이루어진다.
- [0056] 본 양태의 칩은 제 1 기관 (1) 과 제 2 기관 (2) 과 제 3 기관 (3) 이 이 순으로 적층되어 있다. 제 1 기관 (1) 에는 2 개의 관통공 (S1, S2) 이 형성되어 있다. 관통공 (S1, S2) 의 제 2 기관 (2) 과 반대측의 개구단이 개구 (H1, H2) 이다. 1a 는 관통공 (S1) 의 내벽면, 1b 는 관통공 (S2) 의 내벽면을 나타낸다.
- [0057] 제 2 기관 (2) 에는, 표면으로부터 이면으로 관통하는 관통홈 (S3) 이 형성되어 있다. 관통홈 (S3) 은, 제 1 기관 (1) 과 제 2 기관 (2) 을 적층했을 때에, 관통홈 (S3) 이 관통공 (S1, S2) 을 잇도록 형성되어 있다. 제 3 기관 (3) 의 표면과 이면은 평탄면이다. 부호 1c 는 제 1 기관 (1) 의 관통홈 (S3) 을 면하는 면을 나타내고, 3a 는 제 3 기관 (3) 의 관통홈 (S3) 을 면하는 면을 나타낸다.
- [0058] 제 1 ~ 제 3 기관 (1 ~ 3) 이 적층된 칩에 있어서, 관통공 (S1, S2) 과 관통홈 (S3) 으로 형성되는 공간이 개

구 (H1, H2) 를 잇는 내부 공간 (S) 이다.

- [0059] 본 양태의 칩은, 내부 공간 (S) 내에서 세포를 배양하는 용기로서 사용할 수 있다. 이 경우, 내부 공간 (S) 은 세포를 수용하는 수용부 (도시 생략) 를 포함한다. 예를 들어, 제 3 기관 (3) 의 관통홈 (S3) 을 면하는 면 (3a) 의 면 상에 수용부를 형성한다.
- [0060] 칩의 크기는 한정되지 않지만, 제 1 기관 (1) 의 표면에 있어서, 2 개의 개구 (H1, H2) 의 중심을 통과하는 방향을 길이, 상기 길이 방향과 직교하는 방향을 폭, 길이 방향과 폭 방향과 직교하는 방향을 두께로 하면, 예를 들어 칩의 길이는 10 ~ 100 mm, 폭은 10 ~ 100 mm, 두께는 100 ~ 20,000 μm 이다. 2 개의 개구 (H1, H2) 를 잇는 내부 공간 (S) 의 합계의 용적은, 예를 들어 10 ~ 2,000 μl 이다.
- [0061] 개구 (H1, H2) 의 내경은, 예를 들어 100 ~ 3,000 μm 이다.
- [0062] 제 1 ~ 제 3 기관 (1 ~ 3) 의 각각의 두께는, 서로 동일해도 되고, 상이해도 된다. 각 기관의 두께는, 예를 들어 200 ~ 10,000 μm 가 바람직하다.
- [0063] 제 1 ~ 제 3 기관은, 내부를 관찰하기 쉬운 점에서 투명이 바람직하다. 예를 들어, 각 기관의 투과율은 파장 400 nm 에 있어서 80 % 이상이 바람직하다.
- [0064] 마찬가지로, JIS-K-7136 에 준하여 헤이즈미터로 측정된 헤이즈치가 50 % 이하인 것이 바람직하고, 30 % 이하인 것이 더욱 바람직하고, 20 % 이하인 것이 보다 바람직하다.
- [0065] 제 1 ~ 제 3 기관 중 적어도 하나는, 유연성을 갖는 것이 바람직하다. 칩이 유연성을 가지면, 필요에 따라 칩을 변형시켜, 내부 공간 내의 세포에 기계력을 부여할 수 있다. 예를 들어 배양 중의 세포에, 장기의 움직임을 모방한 진동을 부여할 수 있다. 예를 들어, 기관의 타입 A 듀로미터 경도는 80 이하가 바람직하고, 60 이하가 더욱 바람직하다.
- [0066] 본 양태의 칩은, 예를 들어 이하의 방법으로 제조할 수 있다.
- [0067] 함불소 공중합체로 이루어지는 필름을 3 장 준비하고, 제 1 ~ 제 3 기관으로서 사용한다. 제 1 기관 (1) 에는 표면으로부터 이면으로 관통하는 2 개의 관통공 (S1, S2) 을 형성한다. 제 2 기관 (2) 에는 표면으로부터 이면으로 관통하는 관통홈 (S3) 을 형성한다. 제 3 기관 (3) 은 가공하지 않는다.
- [0068] 관통홈 (S3) 이 2 개의 관통공 (S1, S2) 을 잇도록, 위로부터 제 1 기관 (1), 제 2 기관 (2), 제 3 기관 (3) 의 순으로 적층하고, 기관끼리를 액밀하게 접착시켜 칩을 얻는다.
- [0069] 기관끼리를 접착시키는 방법은, 가열하여 기관끼리를 열융착시키는 방법, 기관끼리를 중첩시키고, 또한 자외선 조사, 방사선 조사, 전자선 조사 또는 가열하여 가교하는 방법, 기관 사이에 접착제층을 형성하는 방법, 접착면을 코로나 방전 조사, 플라즈마 조사, 자외선 조사, 오존 노출, 염기 노출 등에 의해 활성화시킨 후에 중첩시키는 방법, 또는 이들의 방법을 2 개 이상 조합하는 방법을 예시할 수 있다.
- [0070] 본 양태의 칩은, 세포를 넣는 경우에는 사전에 멸균 처리를 한다. 칩을 멸균하는 방법으로는, 칩에 대해 자외선 조사, 방사선 조사, 전자선 조사, 코로나 방전 조사, 플라즈마 조사, 오존 노출, 염기 노출, 증기 가압 멸균 (오토클레이브) 등의 처리를 실시하는 방법, 에틸렌옥사이드 등의 살균성 기체를 함유하는 환경에 칩을 넣는 방법을 예시할 수 있다.
- [0071] 칩의, 내부 공간에 접하는 면은, 그대로 사용해도 되지만, 세포의 접착성을 제어할 수 있는 표면 개질을 해도 된다. 예를 들어, 적어도 세포의 수용부가 되는 면을, 세포의 접착성이 향상되도록 표면 개질한다. 또, 세포를 수용하지 않는 면을, 세포나 약제의 접착을 억제하도록 표면 개질한다.
- [0072] 표면 개질의 방법으로는, 내부 공간에 접하는 면에 대해, 자외선 조사, 방사선 조사, 전자선 조사, 코로나 방전 조사, 플라즈마 조사, 오존 노출, 염기 노출 등의 처리를 실시하는 방법, 또는 친수성 혹은 발수성의 화합물을 사용하여 유로 표면을 코팅하는 방법을 예시할 수 있다. 친수성 또는 발수성의 화합물로는, 인 지질 폴리머, 폴리하이드록시에틸메타크릴레이트, 폴리아크릴아미드, 폴리아세트산비닐, 폴리비닐알코올, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리우레아, 폴리우레탄, 아가로오스, 키토산, 알부민, 폴리디메틸실록산, 퍼플루오로폴리에테르를 예시할 수 있다. 이들의 화합물은 유로 표면과의 접착성을 향상시킬 수 있는 점에서, 화학 구조의 일부분, 특히 주사슬 말단이 실란 커플링기 등으로 관능기화되어 있는 것이 바람직하다. 예를 들어, 다우코닝사 상품명, 2634 코팅을 들 수 있다.

- [0073] 또, 단백질이나 펩티드의 코팅 처리도 들 수 있다. 단백질, 펩티드의 예로는, 콜라겐, 젤라틴, 피브로넥틴, 비트로넥틴, 라미닌, 알부민, RGD 펩티드 등을 들 수 있지만, 이것에 한정되지 않는다. 이들의 방법을 2 개 이상 조합하는 것도 예시할 수 있다.
- [0074] 세포의 종류는 한정되지 않는다. 세포의 형태는 세포 단체여도 되고, 복수의 세포가 모인 세포 덩어리여도 된다. 또는, 몇 종류의 세포가 일정한 패턴으로 집합된 구조 단위를 갖고, 전체적으로 결정된 역할을 갖는 생체 조직이어도 된다. 세포 덩어리가 생체 조직의 수준까지 분화되어 있는지의 여부는 한정되지 않는다. 또 세포 덩어리가 성숙한 세포에 의해 구성되는지의 여부는 한정되지 않는다. 세포 덩어리, 생체 조직의 형상은 한정되지 않는다.
- [0075] 본 양태에서 사용되는 함불소 공중합체는, $CF_2=CFX$ (X 는 불소 원자, 염소 원자, 또는 CF_3 이다) 에 기초하는 단위 A 를 5 ~ 99 몰% 함유한다. 함불소 공중합체는 단위 A 이외에 단위 B 를 함유한다. 함불소 공중합체는, 랜덤 공중합체, 블록 공중합체, 그래프트 공중합체 중 어느 것이어도 된다.
- [0076] 함불소 공중합체의 전체 단위에 대해, 단위 A 는 약제 비흡수와 투명성을 양립시키는 점에서 10 ~ 90 몰% 가 바람직하고, 80 ~ 20 몰% 가 보다 바람직하다.
- [0077] 단위 A 로는, 테트라플루오로에틸렌에 기초하는 단위 (이하, TFE 단위라고 한다), 헥사플루오로프로필렌에 기초하는 단위 (이하, HFP 단위라고 한다), 클로로트리플루오로에틸렌에 기초하는 단위 (이하, CTFE 단위라고 한다) 를 예시할 수 있다.
- [0078] 함불소 공중합체는, 단위 B 로서, 프로필렌에 기초하는 단위 (이하, P 단위라고 한다), 에틸렌에 기초하는 단위 (이하, E 단위라고 한다), 불화비닐리텐에 기초하는 단위 (이하, VdF 단위라고 한다), 및 퍼플루오로(알킬비닐 에테르)에 기초하는 단위 (이하, PAVE 단위라고 한다) 로 이루어지는 군의 1 종 이상을 함유하는 것이 바람직하다.
- [0079] 본 양태에서 사용되는 함불소 공중합체는, 일반적인 라디칼 중합법에 의해 제조된다. 높은 투명성을 얻기 위해서는, 함불소 공중합체의 조성 분포가 작은 것이 바람직하고, 그 방법으로서, 중합 중에 소비되는 원료의 반응 속도에 따라, 각각의 원료를 후 첨가함으로써, 중합 중의 원료 조성비의 변화를 작게 하는 방법을 들 수 있다. 또한 필요에 따라, 요오드 단체 또는 요오드 화합물 존재하에 라디칼 중합하는 요오드 이동 중합법 등의 리빙 라디칼 중합법을 이용함으로써, 함불소 공중합체의 조성 분포를 작게 할 수 있고, 높은 투명성이 얻어진다.
- [0080] 또, 리빙 라디칼 중합법에 의해 함불소 공중합체의 분자량 분포가 작아지기 때문에, 금형에 대한 점착의 원인이 되는 저분자량 성분을 적게 할 수 있고, 세포에 악영향을 줄 가능성이 있는 이형체의 금형에 대한 도포를 줄이거나, 또는 없앨 수 있다. 특히, 미세한 홈이나 작은 구멍을 갖는 칩의 기판을 금형으로 만드는 경우, 이형성이 나쁘면 금형으로부터 박리시킬 때에 변형이나 손상이 발생하기 때문에, 요오드 이동 중합법 등의 리빙 라디칼 중합법을 이용하는 것은 유용하다.
- [0081] 바람직한 함불소 공중합체로서, 이하의 (1) ~ (6) 을 예시할 수 있다.
- [0082] (1) TFE 단위와 P 단위를 갖고, 전체 단위에 대해, TFE 단위와 P 단위의 합계가 65 ~ 100 몰% 인 공중합체 (이하, TFE-P 계 공중합체라고 한다). (2) TFE 단위와 E 단위를 갖고, 전체 단위에 대해, TFE 단위와 E 단위의 합계가 80 ~ 100 몰% 인 공중합체 (이하, TFE-E 계 공중합체라고 한다). (3) HFP 단위와 VdF 단위를 갖고, 전체 단위에 대해, HFP 단위와 VdF 단위의 합계가 50 ~ 100 몰% 인 공중합체 (이하, HFP-VdF 계 공중합체라고 한다). (4) CTFE 단위와 E 단위를 갖고, 전체 단위에 대해, CTFE 단위와 E 단위의 합계가 80 ~ 100 몰% 인 공중합체 (이하, CTFE-E 계 공중합체라고 한다). (5) TFE 단위와 PAVE 단위를 갖고, 전체 단위에 대해 TFE 단위와 PAVE 단위의 합계가 50 ~ 100 몰% 인 공중합체 (이하, TFE-PAVE 계 공중합체라고 한다). (6) TFE 단위와 HFP 단위를 갖고, 전체 단위에 대해 TFE 단위와 HFP 단위의 합계가 50 ~ 100 몰% 인 공중합체 (이하, TFE-HFP 계 공중합체라고 한다).
- [0083] (1) TFE-P 계 공중합체로는 이하의 (1-1), (1-2) 를 예시할 수 있다.
- [0084] (1-1) TFE 단위와 P 단위의 합계가 65 ~ 100 몰% 이고, TFE 단위/P 단위의 몰비가 30/70 ~ 70/30, 바람직하게는 45/55 ~ 65/35, 보다 바람직하게는 50/50 ~ 60/40 인 공중합체. 요오드 원자를 0.01 ~ 5.0 질량% 함유해도 된다.

- [0085] TFE 단위 및 P 단위 이외의 다른 단위로는, 하기 외의 단량체에 기초하는 단위를 예시할 수 있다.
- [0086] 다른 단량체 : 모노플루오로에틸렌, 트리플루오로에틸렌, 트리플루오로프로필렌, 펜타플루오로프로필렌, 헥사플루오로프로필렌, 헥사플루오로이소부틸렌, 디클로로디플루오로에틸렌 등의 불소화올레핀 ; 에틸렌, 1-부텐, 이소부틸렌 등의 탄화수소 올레핀 ; 메틸비닐에테르, 에틸비닐에테르, 부틸비닐에테르, 시클로헥실비닐에테르 등의 알킬비닐에테르 ; 아세트산비닐, 프로피온산비닐 등의 비닐에스테르 ; 염화비닐, 염화비닐리덴, 트리플루오로스티렌
- [0087] 다른 단위의 함유량은, 전체 단위에 대해, 35 몰% 이하가 바람직하고, 33 몰% 이하가 보다 바람직하고, 31 몰% 이하가 더욱 바람직하다.
- [0088] 또, 요오드 원자의 함유량은, 공중합체의 전체 질량에 대해 0.01 ~ 1.5 질량% 가 바람직하고, 0.01 ~ 1.0 질량% 가 보다 바람직하다.
- [0089] (1-2) TFE 단위와 P 단위와 하기 식 (I) 로 나타내는 단량체 I 에 기초하는 단위 I 의 1 종 이상을 함유하고, TFE 단위와 P 단위와 단위 I 의 합계가 98 ~ 100 몰% 인 공중합체. 요오드 원자를 0.01 ~ 5.0 질량% 함유해도 된다.
- [0090] $CR^1R^2=CR^3-R^4-CR^5=CR^6R^7 \cdots (I)$
- [0091] (식 (I) 중, R^1, R^2, R^3, R^5, R^6 , 및 R^7 은, 각각 독립적으로, 수소 원자, 불소 원자 또는 메틸기이고, R^4 는, 탄소 원자수 1 ~ 10 의 퍼플루오로알킬렌기 또는 상기 퍼플루오로알킬렌기의 양말단, 편말단 혹은 탄소-탄소 결합간에 에테르성 산소 원자를 갖는 기이다)
- [0092] 단량체 I 로는, $CF_2=CF_2(CF_2)_3OCF=CF_2$, $CF_2=CF_2(CF_2)_4OCF=CF_2$, $CH_2=CH(CF_2)_6CH=CH_2$ 를 예시할 수 있다.
- [0093] 전체 단위에 대한 단위 I 의 함유량은 0.1 ~ 1.5 몰% 가 바람직하고, 0.15 ~ 0.8 몰% 가 보다 바람직하고, 0.15 ~ 0.6 몰% 가 더욱 바람직하다.
- [0094] TFE 단위/P 단위의 몰비는 30/70 ~ 99/1 이 바람직하고, 30/70 ~ 70/30 이 보다 바람직하고, 40/60 ~ 60/40 이 더욱 바람직하다.
- [0095] TFE 단위, P 단위 및 단위 I 이외의 다른 단위로는, 하기의 함불소계 단량체 또는 비불소계 단량체에 기초하는 단위를 예시할 수 있다.
- [0096] 함불소계 단량체로는 불화비닐, 펜타플루오로프로필렌, 퍼플루오로시클로부텐, $CH_2=CHCF_3$, $CH_2=CHCF_2CF_3$, $CH_2=CHCF_2CF_2CF_3$, $CH_2=CHCF_2CF_2CF_2CF_3$ 을 예시할 수 있다.
- [0097] 비불소계 단량체로는, 이소부틸렌, 펜텐, 메틸비닐에테르, 에틸비닐에테르, 프로필비닐에테르, 부틸비닐에테르, 아세트산비닐, 프로피온산비닐, 부티르산비닐, 카프로산비닐, 카프르산비닐을 예시할 수 있다.
- [0098] 전체 단위에 대해, 다른 단위는, 2.0 몰% 이하가 바람직하고, 1.0 몰% 이하가 보다 바람직하고, 0.5 몰% 이하가 특히 바람직하다.
- [0099] 또, 공중합체의 전체 질량에 대해 요오드 원자는 0.01 ~ 1.5 질량% 가 바람직하고, 착색을 억제할 수 있는 점에서 0.01 ~ 1.0 질량% 가 보다 바람직하다.
- [0100] (2) TFE-E 계 공중합체로는 이하의 (2-1), (2-2) 를 예시할 수 있다.
- [0101] (2-1) TFE 단위와 E 단위의 합계가 80 ~ 100 몰% 이고, TFE 단위/E 단위의 몰비가 75/25 ~ 30/70, 바람직하게는 70/30 ~ 45/65, 보다 바람직하게는 70/30 ~ 50/50 인 공중합체. 요오드 원자를 0.01 ~ 5.0 질량% 함유해도 된다.
- [0102] TFE 단위 및 E 단위 이외의 다른 단위로는, 국제 공개 제2017/082417호의 단락 0014 에 기재된 단량체 (2) ~ (7) 에 기초하는 단위를 예시할 수 있다.
- [0103] 전체 단위에 대해, 다른 단위는, 20 몰% 이하가 바람직하고, 15 몰% 이하가 보다 바람직하고, 8 몰% 이하가 더욱 바람직하다.
- [0104] (2-2) TFE 단위와 E 단위와 하기 식 (II) 로 나타내는 단량체 II 에 기초하는 단위 II 의 1 종 이상을

함유하고, TFE 단위와 E 단위와 단위 II 의 합계가 100 몰% 인 공중합체. 요오드 원자를 0.01 ~ 5.0 질량 % 함유해도 된다.

- [0105] $CH_2=CY^1(CF_2)_nY^2 \cdots$ (II)
- [0106] (식 (II) 중, Y^1 및 Y^2 는 각각 독립적으로 수소 원자 또는 불소 원자이고, n 은 2 ~ 8 의 정수이다)
- [0107] 단량체 II 로는, $CH_2=CF(CF_2)_nF$, $CH_2=CF(CF_2)_nH$, $CH_2=CH(CF_2)_nF$, $CH_2=CH(CF_2)_nH$ 를 예시할 수 있다. n 은 2 ~ 8 이고, 3 ~ 7 이 바람직하고, 4 ~ 6 이 보다 바람직하다.
- [0108] 전체 단위에 대한 단위 II 의 함유량은 2.6 ~ 6.0 몰% 가 바람직하고, 2.8 ~ 5.0 몰% 가 보다 바람직하고, 3.0 ~ 5.0 몰% 가 더욱 바람직하고, 3.3 ~ 4.5 몰% 가 특히 바람직하다.
- [0109] TFE 단위/E 단위의 몰비는 51/49 ~ 60/40 이 바람직하고, 52/48 ~ 57/43 이 보다 바람직하고, 53/47 ~ 55/45 가 더욱 바람직하다.
- [0110] (3) HFP-VdF 계 공중합체로는 이하의 (3-1), (3-2) 를 예시할 수 있다.
- [0111] (3-1) HFP 단위와 VdF 단위의 합계가 50 ~ 100 몰이고, VdF 단위/HFP 단위의 몰비가 60/40 ~ 95/5, 바람직하게는 70/30 ~ 90/10, 보다 바람직하게는 75/25 ~ 85/15 인 공중합체. 요오드 원자를 0.01 ~ 5.0 질량% 함유해도 된다.
- [0112] HFP 단위 및 VdF 단위 이외의 다른 단위로는, 하기 외의 단량체에 기초하는 단위를 예시할 수 있다.
- [0113] 다른 단량체로는, 클로로트리플루오로에틸렌, 트리플루오로에틸렌, 불화비닐, 에틸렌, 에틸리덴노르보르넨, 크로톤산비닐을 예시할 수 있다.
- [0114] 전체 단위에 대해, 다른 단위는, 50 몰% 이하가 바람직하고, 30 몰% 이하가 보다 바람직하고, 10 몰% 이하가 더욱 바람직하다.
- [0115] (3-2) HFP 단위와 VdF 단위와 TFE 단위의 합계가 50 ~ 100 몰이고, VdF 단위/TFE 단위/HFP 단위의 몰비가 50/5/45 ~ 65/30/5, 바람직하게는 50/15/35 ~ 65/25/10, 보다 바람직하게는 50/20/30 ~ 65/20/15 인 공중합체. 요오드 원자를 0.01 ~ 5.0 질량% 함유해도 된다.
- [0116] HFP 단위, VdF 단위 및 TFE 단위 이외의 다른 단위로는, 상기 (3-1) 외의 단량체에 기초하는 단위를 예시할 수 있다.
- [0117] 전체 단위에 대해, 다른 단위는, 50 몰% 이하가 바람직하고, 30 몰% 이하가 보다 바람직하고, 10 몰% 이하가 더욱 바람직하다.
- [0118] (4) CTFE-E 계 공중합체로는 이하의 (4-1) 을 예시할 수 있다.
- [0119] (4-1) CTFE 단위와 E 단위의 합계가 80 ~ 100 몰, 바람직하게는 85 ~ 100 몰%, 보다 바람직하게는 90 ~ 100 몰% 이고, E 단위/CTFE 단위의 몰비가 68/32 ~ 14/86, 바람직하게는 55/45 ~ 35/65 인 공중합체. 요오드 원자를 0.01 ~ 5.0 질량% 함유해도 된다.
- [0120] CTFE 단위 및 E 단위 이외의 다른 단위로는, 국제 공개 제2014/168076호의 단락 0025 에 기재되어 있는 단량체에 기초하는 단위를 예시할 수 있다.
- [0121] 전체 단위에 대해, 다른 단위는, 20 몰% 이하가 바람직하고, 15 몰% 이하가 보다 바람직하다.
- [0122] (5) TFE-PAVE 계 공중합체로는 이하의 (5-1), (5-2), (5-3) 을 예시할 수 있다.
- [0123] (5-1) TFE 단위와 PAVE 단위의 합계가 50 ~ 100 몰이고, TFE 단위/PAVE 단위의 몰비가 20/80 ~ 80/20, 바람직하게는 50/50 ~ 80/20 인 공중합체. 요오드 원자를 0.01 ~ 5.0 질량% 함유해도 된다.
- [0124] 퍼플루오로(알킬비닐에테르)로는, 퍼플루오로(메틸비닐에테르), 퍼플루오로(에틸비닐에테르), 퍼플루오로(프로필비닐에테르), 퍼플루오로(메톡시에틸비닐에테르), 퍼플루오로(프로폭시에틸비닐에테르), 퍼플루오로(프로폭시프로필비닐에테르)를 예시할 수 있다.
- [0125] TFE 단위 및 PAVE 단위 이외의 다른 단위로는, 상기 (3-1) 외의 단량체에 기초하는 단위, HFP, VdF 를 예시할

수 있다.

- [0126] 전체 단위에 대해, 다른 단위는, 50 몰% 이하가 바람직하고, 30 몰% 이하가 보다 바람직하고, 10 몰% 이하가 더욱 바람직하다.
- [0127] (5-2) TFE 단위와 PAVE 단위와 하기 식 (III) 으로 나타내는 단량체 III 에 기초하는 단위 III 의 1 종 이상을 함유하고, TFE 단위와 PAVE 단위와 단위 III 의 합계가 50 ~ 100 몰% 인 공중합체. 요오드 원자를 0.01 ~ 5.0 질량% 함유해도 된다.
- [0128] $CR^{11,12}=CF-Q-R^{13}-CO-Z \cdots$ (III)
- [0129] (식 (III) 중, R^{11} , R^{12} 는, 각각 독립적으로, 수소 원자 또는 불소 원자이고, Q 는 단결합 또는 에테르성 산소 원자이고, R^{13} 은 플루오로알킬렌기 또는 2 이상의 플루오로알킬렌기의 적어도 편말단 혹은 탄소-탄소 결합간에 에테르성 산소 원자를 갖는 기이고, -Z 는 $-OH$, $-OR^{14}$, $-NR^{15,16}$, $-NR^{17}NR^{18}H$, 또는 $NR^{19}OR^{20}$ 이고, R^{14} 는 알킬기이고, R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{20} 은 각각 독립적으로 수소 원자 또는 알킬기이다)
- [0130] R^{13} 이 플루오로알킬렌기인 경우, 그 탄소 원자수는 1 ~ 6 이 바람직하고, 1 ~ 4 가 보다 바람직하다.
- [0131] R^{13} 이 에테르성 산소 원자를 갖는 플루오로알킬렌기인 경우, 그 탄소 원자수는 2 ~ 10 이 바람직하고, 2 ~ 6 이 보다 바람직하다. 에테르성 산소 원자는, 플루오로알킬렌기의 편말단, 탄소-탄소 결합간 또는 그 양방에 존재한다.
- [0132] R^{13} 이 에테르성 산소 원자를 갖는 플루오로알킬렌기인 경우, 퍼플루오로알킬렌기가 바람직하다.
- [0133] R^{14} 의 탄소 원자수는 1 ~ 6 이 바람직하고, 1 또는 2 가 보다 바람직하다.
- [0134] R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{20} 은, 각각 독립적으로, 수소 원자 또는 탄소 원자수 1 ~ 6 의 알킬기가 바람직하고, 수소 원자 또는 탄소 원자수 1 혹은 2 의 알킬기가 보다 바람직하다.
- [0135] -Z 는 $-OR^{14}$ 가 보다 바람직하다.
- [0136] 단량체 III 으로는,
- [0137] $CF_2=CFO(CF_2)_2COOCH_3$, $CF_2=CFO(CF_2)_3COOCH_3$,
- [0138] $CF_2=CFO(CF_2)_4COOCH_3$, $CF_2=CFO(CF_2)_5COOCH_3$,
- [0139] $CF_2=CFOCF_2CF(CF_3)O(CF_2)_2COOCH_3$,
- [0140] $CF_2=CFOCF_2CF(CF_3)O(CF_2)_3COOCH_3$,
- [0141] $CF_2=CFO(CF_2)_2O(CF_2)_2COOCH_3$,
- [0142] $CF_2=CFO(CF_2)_3O(CF_2)_2COOCH_3$,
- [0143] $CH_2=CFCF_2OCF(CF_3)COOCH_3$,
- [0144] $CH_2=CFCF_2OCF(CF_3)CF_2OCF(CF_3)COOCH_3$ 을 예시할 수 있다.
- [0145] 단위 III 의 $-Q-R^{13}-CO-Z$ 는, 파장 150 ~ 300 nm 의 광의 조사에 의해, $-CO-Z$ 가 탈리하는 반응이 발생하고, $-Q-R^{13}$ · 라디칼이 발생하고, 2 개의 $-Q-R^{13}$ · 라디칼이 반응함으로써, 분자간의 가교 구조 ($-Q-R^{13}-R^{13}-Q-$) 가 형성된다.
- [0146] 전체 단위에 대한 단위 III 의 함유량은 0.01 ~ 100 몰% 가 바람직하고, 0.1 ~ 20 몰% 가 보다 바람직하고, 0.1 ~ 5 몰% 가 더욱 바람직하다.
- [0147] TFE 단위/PAVE 단위의 몰비는 5/95 ~ 95/5 가 바람직하고, 20/80 ~ 80/20 이 보다 바람직하고, 50/50 ~

70/30 이 더욱 바람직하다.

- [0148] TFE 단위와 PAVE 단위와 단량체 III 이외의 다른 단위로는, 국제 공개 제2015/098773호의 단락 0041 에 기재되어 있는 단위 (4) 를 예시할 수 있다.
- [0149] 전체 단위에 대해, 다른 단위는, 30 몰% 이하가 바람직하고, 10 몰% 이하가 보다 바람직하다.
- [0150] 본 예의 함불소 중합체의 1 g 당의, -CO-Z 로 나타내는 기의 함유량은 0.1 ~ 4 mmol/g 이 바람직하고, 0.1 ~ 3 mmol/g 이 보다 바람직하고, 0.3 ~ 1 mmol/g 이 더욱 바람직하다.
- [0151] 본 예의 함불소 중합체를 필름상으로 성형하는 경우, 함불소 중합체의, 사이즈 배제 크로마토그램에 의해 산출되는, 폴리메타크릴산메틸 환산의 중량 평균 분자량은 1,000 ~ 1,000,000 이 바람직하고, 5,000 ~ 300,000 이 보다 바람직하고, 10,000 ~ 50,000 이 더욱 바람직하다. 중량 평균 분자량/수평균 분자량의 값은 1 ~ 20 이 바람직하고, 1 ~ 10 이 보다 바람직하고, 1 ~ 3 이 더욱 바람직하다.
- [0152] (5-3) TFE 단위와 PAVE 단위의 합계가 50 ~ 100 몰이고, TFE 단위/PAVE 단위의 몰비가 92/8 ~ 99/1, 보다 바람직하게는 95/5 ~ 99/1 인 공중합체. 요오드 원자를 0.01 ~ 5.0 질량% 함유해도 된다.
- [0153] TFE 단위 및 PAVE 단위 이외의 다른 단위로는, 상기 (3-1) 외의 단량체에 기초하는 단위, HFP, VdF 를 예시할 수 있다.
- [0154] 전체 단위에 대해, 다른 단위는, 10 몰% 이하가 바람직하고, 5 몰% 이하가 보다 바람직하다.
- [0155] (6) TFE-HFP 계 공중합체로는 이하의 (6-1) 을 예시할 수 있다.
- [0156] (6-1) TFE 단위와 HFP 단위의 합계가 50 ~ 100 몰이고, TFE 단위/HFP 단위의 몰비가 96/4 ~ 87/13, 바람직하게는 95/5 ~ 85/15 인 공중합체. 요오드 원자를 0.01 ~ 5.0 질량% 함유해도 된다.
- [0157] TFE 단위 및 HFP 단위 이외의 다른 단위로는, 상기 (3-1) 외의 단량체에 기초하는 단위, VdF 를 예시할 수 있다.
- [0158] 전체 단위에 대해, 다른 단위는, 10 몰% 이하가 바람직하고, 5 몰% 이하가 보다 바람직하다.
- [0159] 상기에 예로 든 함불소 공중합체 중에서, 투명성 면에서 바람직한 것은 TFE-P 계 공중합체, TFE-E 계 공중합체, CTFE-E 계 공중합체, 또는 TFE-PAVE 계 공중합체이고, TFE-PAVE 계 공중합체가 특히 바람직하다.
- [0160] 유연성 면에서 바람직한 것은 TFE-P 계 공중합체, HFP-VdF 계 공중합체, 또는 TFE-PAVE 계 공중합체이고, HFP-VdF 계 공중합체가 특히 바람직하다.
- [0161] 또, 유로를 흐르는 유체가 물을 주성분으로 하는 경우, 함불소 공중합체와 물의 굴절률의 차가 작은 쪽이, 유로와 유체의 계면에 있어서의 광의 산란과 굴절이 억제되고, 유로 내부를 관찰하기 쉽기 때문에, TFE-P 계 공중합체, TFE-E 계 공중합체, HFP-VdF 계 공중합체, TFE-PAVE 계 공중합체가 바람직하고, TFE-PAVE 계 공중합체가 특히 바람직하다.
- [0162] 본 양태에서 사용되는 함불소 공중합체로 이루어지는 필름은, 함불소 공중합체를 단독으로 사용하고, 또는 함불소 공중합체를 함유하는 함불소 공중합체 조성물을 조제하고, 틀을 사용하여 성형하는 방법으로 제조할 수 있다. 예를 들어, 함불소 공중합체 또는 함불소 공중합체 조성물을, 필요에 따라 가열하여 유동시킬 수 있도록 하고, 필요에 따라 가압하여 틀에 흘려넣거나, 또는 틀의 표면에 도포하고, 그 후에 경화시키는 방법으로 제조할 수 있다. 틀의 재질은 한정되지 않는다. 예를 들어 금속제의 틀 (금형이라고도 부른다), 포토리소그래피를 사용한 실리콘 기판과 레지스트 수지로 이루어지는 틀, 이들의 틀이나 성형체로부터 에폭시 수지 등을 사용하여 형상을 전사된 틀 등을 들 수 있다. 경화 방법은, 냉각시키는 방법, 또는 자외선 조사, 방사선 조사, 전자선 조사 또는 가열하여 가교시키는 방법을 예시할 수 있다. 필름의 경화의 정도는, 칩의 사용시에 유동하지 않을 정도이면 된다. 필름은 필요에 따라 드릴, 칼날 혹은 레이저를 사용한 가공법, 또는 마이크로 블라스트법에 의해 가공할 수 있다.
- [0163] 함불소 공중합체 조성물은, 필요에 따라 용매 및 첨가제를 함유해도 된다.
- [0164] 상기에 예로 든 함불소 공중합체 중에서, 특히 필름상으로 성형하기 쉬운 점에서 바람직한 것은 TFE-P 계 공중합체, TFE-E 계 공중합체, CTFE-E 계 공중합체, 또는 TFE-PAVE 계 공중합체이고, TFE-P 계 공중합체 또는 TFE-E 계 공중합체가 특히 바람직하다.

- [0165] 또, TFE-P 계 공중합체나 상기 (5-1) 은 고무로서의 물성 등의 필요에 따라 공지된 가교제, 가교 보조제 등과 혼합하고, 가황하여 사용하는 것도 바람직하다.
- [0166] 본 양태의 칩은, 2 개의 개구와, 상기 개구를 잇는 내부 공간이 형성되어 있고, 내부 공간 내에서 세포를 배양할 수 있다. 또 내부 공간에 접하는 면은 함불소 공중합체로 이루어져 있고, 약제 비흡수성이 우수하다. 특히 약제로는 소수성의 저분자 화합물의 비흡수성이 우수하다. 소수성의 지표인, 옥탄올/수분배 계수 logP 가 0 이상, 특히 바람직하게는 3 이상의 소수성 저분자 화합물의 비흡수성이 우수하다. 따라서, 본 양태의 칩은, 세포를 사용하여 여러 가지의 약제의 평가 시험을 실시하는 배양 용기로서 바람직하고, 시험의 정밀도를 향상시킬 수 있다. 필요에 따라, 내부 공간에 접하는 면의, 적어도 세포의 수용부가 되는 면 상에, 피브로넥틴 또는 그 겔, 콜라겐 또는 그 겔, 젤라틴 또는 그 겔 등의 단백질을 형성해도 된다.
- [0167] 또, 상기 내부 공간에 세포 배양에 적합한 필름, 예를 들어 세포 등의 관찰 또는 측정의 대상물이 흐르지 않을 정도의 크기의 구멍이 난 다공체를 형성하여 수용부로 하고, 그곳에 대상물을 실을 수도 있다. 다공체로는, 비트리겔 (Vitrigel, Cell Transplantation 2004년 13권 4호 463-473 페이지에서 정의된다) 등의 콜라겐으로 이루어지는 막, Sylgard (다우코닝사 상품명) 등의 폴리디메틸실록산으로 제작되는 다공막, Falcon (코닝사 상품명) 등의 폴리에틸렌테레프탈레이트로 이루어지는 다공막, 일본 공개특허공보 2002-335949호의 수법에 의해 제조되는 소수성 용매에 용해시키는 고분자로 이루어지는 허니컴 구조체 필름, VECCELL (베셀사 상품명) 등의 연신 폴리테트라플루오로에틸렌 다공막, 에스판시오네 (KB 세이렌사 상품명) 등의 폴리우레탄 부직포 등을 들 수 있다.
- [0168] 본 양태에 있어서, 제 1 ~ 제 3 기관을 각각 구성하는 함불소 공중합체의 종류는 동일해도 되고, 상이해도 된다. 특히, 칩 전체를 1 종의 함불소 공중합체로 형성하면, 균일성이 우수하기 때문에 광의 산란이나 굴절이 억제되고, 세포 등의 관찰을 하기 쉬운 점에서 바람직하다.
- [0169] 상기 함불소 공중합체는, 칩에 사용했을 때에 세포에 부하를 주지 않고 세포의 배양 등을 적절히 실시할 수 있는 점에서, 기체 투과성이 양호한 것이 바람직하다. 기체 투과성은, 「JIS K7126-1 : 2006」의 가스 투과 시험·차압법을 이용하여 측정된 기체의 투과 계수로 평가할 수 있다. 본 발명에서는, 함불소 공중합체의 산소 투과 계수가, $1.0 \sim 390 \times 10^{-10}$ [$\text{cm}^3 \cdot \text{cm}/(\text{cm}^2 \cdot \text{s} \cdot \text{cmHg})$], 이하에서는, 이 단위를 생략하는 경우가 있다] 이 바람직하고, $1.0 \sim 100 \times 10^{-10}$ 이 보다 바람직하다. 이산화탄소 투과 계수는, $5.0 \sim 1900 \times 10^{-10}$ [$\text{cm}^3 \cdot \text{cm}/(\text{cm}^2 \cdot \text{s} \cdot \text{cmHg})$], 이하에서는, 이 단위를 생략하는 경우가 있다] 이 바람직하고, $5.0 \sim 1000 \times 10^{-10}$ 이 보다 바람직하다.
- [0170] 또, 수증기의 투과성은, 「JIS K7129 : 2008」의 수증기 투과 시험·모콘법을 이용하여 측정된 투과 계수로 평가할 수 있다. 본 발명에서는, 함불소 공중합체의 수증기 투과 계수가, $0.1 \sim 18$ [$\text{g} \cdot \text{mm}/(\text{m}^2 \cdot 24\text{h})$], 이하에서는, 이 단위를 생략하는 경우가 있다] 이 바람직하고, $0.1 \sim 2$ 가 보다 바람직하다. 각 투과 계수가 이 범위이면, 기체 투과성이 양호함과 함께, 칩 내부 공간의 물 등의 액체의 휘발을 억제할 수 있기 때문에, 칩으로서 바람직하게 사용할 수 있다.
- [0171] 이와 같은 함불소 공중합체로는, TFE 단위를 50 ~ 80 몰% 함유하는 공중합체가 바람직하다. 그 중에서도 상기 TFE-P 계 공중합체 또는 TFE-PAVE 계 공중합체가 바람직하고, 상기 (1-2) 또는 상기 (5-2) 의 공중합체가 특히 바람직하다.
- [0172] 상기 함불소 공중합체는, 칩에 사용했을 때에 유연성을 갖고 세포에 적절한 진동이 부여되는 점에서 다음의 정도와 영률을 갖는 것이 바람직하다. 경도는 타입 A 듀로미터 경도 80 이하가 바람직하고, 60 이하가 더욱 바람직하다. 영률은 10 MPa 이하가 바람직하고, 5.0 MPa 이하가 더욱 바람직하고, 3.0 MPa 이하가 특히 바람직하다.
- [0173] 상기 함불소 공중합체는, 칩에 사용했을 때에 약제를 잘 흡수하지 않아 각종 평가 시험을 적절히 실시할 수 있는 점에서, 특정한 약제에 대한 비흡수성도 우수한 것도 바람직하다. 예를 들어, 고혈압·협심증 치료제인 니페디핀이나, 칼슘 채널 저해 작용을 갖는 Bay K8644 의 비흡수성이 우수한 것이 바람직하다. 비흡수성의 측정 방법으로는, 참고 문헌 (Biochemical and Biophysical Research Communications 482 (2017) 323-328) 에 기재된 방법을 들 수 있다. 니페디핀 흡수율은 30 % 이하가 바람직하고, 20 % 이하가 보다 바람직하고, 10 % 이하가 특히 바람직하다. Bay K8644 의 흡수율은 10 % 이하가 바람직하고, 5 % 이하가 보다 바람직하고, 2 % 이하가 특히 바람직하다.

- [0174] 또한, 경도를 낮춰 유연성을 향상시키면, 함불소 공중합체가 약제를 흡수하기 쉬워지는 경향이 있다. 또, 칩에 사용하는 경우에는 칩의 내부 공간을 육안으로 확인할 수 있는 투명성이 필요하다. 경도, 영률, 약제 비흡수성, 투명성을 겸비하기 위해서는, 함불소 공중합체로는, TFE 단위를 50 ~ 70 몰% 함유하는 공중합체가 바람직하다. 그 중에서도 상기 TFE-P 계 공중합체 또는 TFE-PAVE 계 공중합체가 바람직하고, 상기 (1-2) 또는 상기 (5-2)의 공중합체가 특히 바람직하다.
- [0175] <제 2 양태>
- [0176] 본 발명의 칩의 제 2 양태는, 도 1에 나타내는 형상의 칩의, 내부 공간 (S)에 접하는 면의 전부에 함불소 공중합체를 코팅한 것이다. 도시하고 있지 않지만, 관통공 (S1)의 내벽면 (1a), 관통공 (S2)의 내벽면 (1b), 제 1 기관 (1)의 관통홈 (S3)에 면하는 면 (1c), 관통홈 (S3)의 내벽면 (2b), 및 제 3 기관 (3)의 관통홈 (S3)에 면하는 면 (3a)의 전체면에 함불소 공중합체의 피복층이 존재한다.
- [0177] 제 1 ~ 제 3 기관, 및 피복층은, 내부를 관찰하기 쉬운 점에서 투명이 바람직하고, 바람직한 양태는 제 1 양태와 동일하다. 또 경도에 대해서도 제 1 양태와 동일하다.
- [0178] 피복층의 두께는 0.1 ~ 200 μm 가 바람직하고, 1 ~ 50 μm 가 보다 바람직하다. 피복층의 두께가 상기 범위의 하한치 이상이면 약제 비흡수성이 우수하다. 상한치 이하이면 유로의 형상을 유지하기 쉽다.
- [0179] 함불소 공중합체는 제 1 양태와 동일한 것을 사용할 수 있다. 본 양태에서는, 함불소 공중합체와 용매를 함유하는 함불소 공중합체 조성물을 조제하고, 코팅액으로서 사용한다. 함불소 공중합체 조성물은, 필요에 따라 첨가제를 함유해도 된다. 첨가제로는 퍼플루오로폴리에테르 등을 들 수 있다.
- [0180] 상기에 예로 든 함불소 공중합체 중에서, 피복층을 형성하는 데에 바람직한 것은 TFE-P 계 공중합체, HFP-VdF 계 공중합체, CTFE-E 계 공중합체, 또는 TFE-PAVE 계 공중합체이고, TFE-P 계 공중합체와 TFE-PAVE 계 공중합체가 특히 바람직하다.
- [0181] 칩의 재질은 한정되지 않는다. 투명한 필름을 성형할 수 있는 재료가 바람직하다. 또 유연성을 갖는 재료가 바람직하다.
- [0182] 칩의 재료로는, 피복층과는 상이한 함불소 공중합체, 폴리실록산계 폴리머(폴리디메틸실록산, 디페닐실록산 등), 실리콘 수지, 실리콘 고무, 천연 고무, 이소프렌 고무, 부타디엔 고무, 클로로프렌 고무, 폴리올레핀, 아크릴 수지, 아크릴 고무, 스티렌 수지, 스티렌 고무, 폴리에스테르, 폴리카보네이트, 폴리우레탄, 폴리염화비닐, 에피클로로하이드린 고무, 폴리비닐알코올, 폴리락트산, 폴리글리콜산, 열가소성 엘라스토머, 규산 유리를 예시할 수 있다.
- [0183] 본 양태의 칩은, 예를 들어 이하의 방법으로 제조할 수 있다.
- [0184] 투명한 필름을 3장 준비하고, 제 1 양태의 칩과 마찬가지로 가공하여, 적층하고, 접착시켜 본체를 얻는다. 이어서, 본체 내의 내부 공간에 접하는 면에 코팅액을 도포하여, 함불소 공중합체의 피복층을 형성한다. 또는, 3장의 필름을 적층하기 전에, 각 필름의, 내부 공간에 접하는 면이 되는 부분에, 함불소 공중합체의 피복층을 형성해도 된다. 예를 들어, 먼저, 투명한 필름을 3장 준비하고, 제 1 양태의 칩과 마찬가지로 가공한다. 제 1 기관 (1)이 되는 필름의, 관통공 (S1)의 내벽면 (1a), 관통공 (S2)의 내벽면 (1b) 및 관통홈 (S3)에 면하는 면 (1c)에 코팅액을 도포하여, 함불소 공중합체의 피복층을 형성한다. 제 2 기관 (2)이 되는 필름의, 관통홈 (S3)의 내벽면 (2b)에 코팅액을 도포하여, 함불소 공중합체의 피복층을 형성한다.
- [0185] 제 3 기관 (3)이 되는 필름의, 관통홈 (S3)에 면하는 면 (3a)에 코팅액을 도포하여, 함불소 공중합체의 피복층을 형성한다. 그 후, 이들 3장의 필름을, 제 1 양태와 동일한 방법으로 적층하고, 접착시켜 본 양태의 칩을 얻는다.
- [0186] 본 양태에 있어서도 제 1 양태와 동일한 효과가 얻어진다. 본 양태는 제 1 양태에 비하여, 본체의 재질의 자유도가 높기 때문에, 비용을 보다 저감시킬 수 있다.
- [0187] <제 3 양태>
- [0188] 도 4는, 본 발명의 칩의 제 3 양태를 나타내는 모식 단면도이고, 도 5는 칩을 제 1 기관과 제 2 기관으로 분해한 모식 평면도이다. 본 양태가 제 1 양태와 상이한 점은, 제 1 양태의 칩이 3장의 기관의 적층체인 것에 반하여, 본 양태의 칩은 2장의 기관의 적층체이고, 제 3 기관 (3)을 사용하지 않는 점, 및 제 1 양태에 있어서는 제 2 기관 (2)에는 관통홈 (S3)을 형성하는 것에 반하여, 본 양태에서는 제 2 기관 (12)에 유저 (有

底) 홈 (S13) 을 형성하는 점이다. 본 양태에 있어서, 제 1 기관 및 제 2 기관은 함몰소 공중합체로 이루어진다.

[0189] 본 양태의 칩은 제 1 기관 (11) 과 제 2 기관 (12) 이 적층되어 있다. 제 1 기관 (11) 에는 2 개의 관통공 (S11, S12) 이 형성되어 있다. 관통공 (S11, S12) 의 제 2 기관 (12) 과 반대측의 개구단이 개구 (H11, H12) 이다. 부호 11a 는 관통공 (S11) 의 내벽면, 11b 는 관통공 (S12) 의 내벽면을 나타낸다.

[0190] 제 2 기관 (12) 에는, 유저홈 (S13) 이 형성되어 있다. 유저홈 (S13) 은, 제 1 기관 (11) 과 제 2 기관 (12) 을 적층했을 때에, 유저홈 (S13) 이 관통공 (S11, S12) 을 잇도록 형성되어 있다. 부호 11c 는 제 1 기관 (11) 의 유저홈 (S13) 을 면하는 면을 나타내고, 12b 는 유저홈 (S13) 의 바닥면을 나타낸다.

[0191] 제 1 기관 (11) 과 제 2 기관 (12) 이 적층된 칩에 있어서, 관통공 (S11, S12) 과 유저홈 (S13) 으로 형성되는 공간이 개구 (H11, H12) 를 잇는 내부 공간 (S) 이다.

[0192] 본 양태의 칩은, 내부 공간 (S) 내에서 세포를 배양하는 용기로서 사용할 수 있다. 이 경우, 내부 공간 (S) 은 세포를 수용하는 수용부 (도시 생략) 를 포함한다. 예를 들어, 유저홈 (S13) 의 바닥면 (12b) 상에 세포를 수용하는 수용부 (도시 생략) 를 형성한다.

[0193] 본 양태의 칩은, 예를 들어 이하의 방법으로 제조할 수 있다.

[0194] 함몰소 공중합체로 이루어지는 필름을 2 장 준비하고, 제 1, 제 2 기관으로서 사용한다. 제 1 기관 (11) 에는 표면으로부터 이면으로 관통하는 2 개의 관통공 (S11, S12) 을 형성한다. 제 2 기관 (12) 에는 유저홈 (S13) 을 형성한다.

[0195] 유저홈 (S13) 이 2 개의 관통공 (S11, S12) 을 잇도록, 제 1 기관 (11) 과 제 2 기관 (12) 을 적층하고, 기관 끼리를 액밀하게 접촉시켜 칩을 얻는다.

[0196] <제 4 양태>

[0197] 본 양태가 제 2 양태와 상이한 점은, 도 4 에 나타내는 형상의 칩, 내부 공간 (S) 에 접하는 면의 전부에 함몰소 공중합체를 코팅한 것이다. 도시하고 있지 않지만, 관통공 (S11) 의 내벽면 (11a), 관통공 (S12) 의 내벽면 (11b), 제 1 기관 (11) 의 유저홈 (S13) 에 면하는 면 (11c), 유저홈 (S13) 의 내벽면 (12a), 및 유저홈 (S13) 의 바닥면 (12b) 의 전체면에 함몰소 공중합체의 피복층이 존재한다.

[0198] <제 5 양태>

[0199] 도 6 은 본 발명의 칩의 제 5 양태를 나타내는 모식 단면도이다. 도 7 은 칩을 제 1 기관과 제 2 기관으로 분해한 모식 평면도이다. 본 양태가 제 3 양태와 상이한 점은, 제 3 양태의 제 2 기관이 유저홈을 갖는 것에 반하여, 본 양태의 제 2 기관 표면은 표면과 이면은 평탄한 점과, 제 3 양태의 제 1 기관이 관통공뿐만 아니라 관통공을 잇도록 유저홈을 갖는 점이다. 각 기관의 바람직한 양태, 제조 방법은, 제 1 양태 및 제 3 양태와 동일하다.

[0200] <제 6 양태>

[0201] 본 발명의 칩의 제 6 양태는, 도 6 에 나타내는 형상의 본체의, 내부 공간에 접하는 면의 전부에 함몰소 공중합체를 코팅한 것이다. 각 기관의 바람직한 양태, 코팅법, 제조 방법은 제 2 양태 및 제 4 양태와 동일하다.

[0202] <제 7 양태>

[0203] 도 8 은 본 발명의 칩의 제 7 양태를 나타내는 모식 단면도이고, 도 9 는 이 칩을 제 1 기관과 제 2 기관으로 분해한 모식 평면도이다. 본 양태가 제 5 양태와 상이한 점은, 제 5 양태의 제 2 기관이 평탄한 것에 반하여, 본 양태의 제 2 기관은 관통공을 잇도록 배치된 유저홈을 갖는 점과, 제 1 기관과 제 2 기관 사이에, 관통공을 막지 않도록 배치된 필름을 갖는 점이다. 각 기관의 바람직한 양태, 제조 방법은 제 1 양태, 제 3 양태 및 제 5 양태와 동일하다.

[0204] <제 8 양태>

[0205] 본 발명의 칩의 제 8 양태는, 도 8 에 나타내는 형상의 칩의, 내부 공간에 접하는 면의 전부에 함몰소 공중합체를 코팅한 것이다. 각 기관의 바람직한 양태, 코팅법, 제조 방법은 제 2 양태, 제 4 양태 및 제 6 양태와 동일하다.

- [0206] 도 10 에 제 7 및 제 8 양태의 구체적 구조를 나타낸다. 제 1 기관의 내부 공간과 제 2 기관의 내부 공간이 상하에 독립적으로 존재하고, 상이한 약제를 혼합하지 않고 칩에 흐르게 할 수 있다.
- [0207] 도 10(a) 의 좌측도, 우측도는, 각각, 제 1 기체, 제 2 기체의 평면도이다. 도 10(b) 는 제 1 기체와 제 2 기체를 적층한 상태의 평면도이다. 도 10(c) 는, 제 1 기체와 제 2 기체를 적층한 상태의 단면도이다.
- [0208] <변형예>
- [0209] 제 1 ~ 8 의 양태에 있어서는, 칩의 내부 공간에 접하는 면의 전부를 함불소 공중합체로 이루어지는 면으로 했지만, 내부 공간에 접하는 면의 적어도 일부를 함불소 공중합체로 이루어지는 면으로 할 수 있다. 칩 내에서 약제와 접촉하는 면의 일부를 함불소 공중합체로 이루어지는 면으로 함으로써, 칩 내에서 약제가 흡수되는 것을 저감시키는 효과가 얻어진다. 약제의 비흡수성에 의해 우수한 점에서는, 칩 내에서 약제와 접촉하는 면의 전부가 함불소 공중합체로 이루어지는 면인 것이 보다 바람직하다.
- [0210] 칩의 내부 공간에 접하는 면의 일부만이 함불소 공중합체로 이루어지는 면인 경우, 나머지의 면은, 하기 다른 재료로 이루어지는 기관이 노출된 면 (노출면) 인 것이 바람직하다.
- [0211] 다른 재료로는, 약제의 흡수가 적은 점에서, 규산 유리, 스테인리스강, 시클로올레핀 폴리머, 폴리테트라플루오로에틸렌, 폴리클로로트리플루오로에틸렌이 바람직하다. 투명성 면에서 규산 유리, 시클로올레핀 폴리머가 보다 바람직하다.
- [0212] 예를 들어, 제 1 양태에 있어서, 제 1 기관 (1) 과 제 3 기관 (3) 을 규산 유리로 구성하고, 제 2 기관 (2) 을 제 1 양태와 마찬가지로 함불소 공중합체로 구성한다.
- [0213] 규산 유리로 이루어지는 기관은 시판품으로부터 입수할 수 있다.
- [0214] 이 양태의 칩의 제조 방법은, 먼저, 제 1 기관 (1) 이 되는 유리 필름에 관통공 (S1, S2) 을 형성한다. 제 2 기관 (2) 은 제 1 양태와 마찬가지로 관통홈 (S3) 을 형성한다. 제 3 기관 (3) 이 되는 유리 필름은 가공하지 않는다. 이어서, 이들 3 장의 필름을 적층하고, 접착시켜 칩을 얻는다.
- [0215] 예를 들어, 제 2 양태에 있어서, 제 1 기관 (1) 및 제 3 기관 (3) 을 규산 유리로 구성하고, 제 2 기관 (2) 을 폴리실록산계 폴리머로 구성하고, 제 2 기관 (2) 의 관통홈 (S3) 의 내벽면 (2b) 에만 함불소 공중합체의 피복층을 형성한다.
- [0216] 이 양태의 칩의 제조 방법은, 먼저, 제 1 기관 (1) 이 되는 유리 필름에 관통공 (S1, S2) 을 형성한다. 제 2 기관 (2) 은 제 2 양태와 마찬가지로 관통홈 (S3) 을 형성하고, 그 내벽면 (2b) 에 코팅액을 도포하여 함불소 공중합체의 피복층을 형성한다. 제 3 기관 (3) 이 되는 유리 필름은 가공하지 않는다. 이어서, 이들 3 장의 필름을 적층하고, 접착시켜 칩을 얻는다.
- [0217] 예를 들어, 제 3 양태에 있어서, 제 1 기관 (11) 을 규산 유리로 구성하고, 제 2 기관 (12) 을 제 3 양태와 마찬가지로 함불소 공중합체로 구성한다.
- [0218] 이 양태의 칩의 제조 방법은, 먼저, 제 1 기관 (11) 이 되는 유리 필름에 관통공 (S11, S12) 을 형성한다. 제 2 기관 (12) 은 제 3 양태와 마찬가지로 유저홈 (S13) 을 형성한다. 이어서, 이들 2 장의 필름을 적층하고, 접착시켜 칩을 얻는다.
- [0219] 예를 들어, 제 4 양태에 있어서, 제 1 기관 (11) 을 규산 유리로 구성하고, 제 2 기관 (12) 을 폴리실록산계 폴리머로 구성하고, 제 2 기관 (12) 의 유저홈 (S13) 의 내벽면 (12a), 및 유저홈 (S13) 의 바닥면 (12b) 에만 함불소 공중합체의 피복층을 형성한다.
- [0220] 이 양태의 칩의 제조 방법은, 먼저, 제 1 기관 (11) 이 되는 유리 필름에 관통공 (S11, S12) 을 형성한다. 제 2 기관 (12) 은 제 4 양태와 마찬가지로 유저홈 (S13) 을 형성하고, 그 내벽면 (12a) 및 바닥면 (12b) 에 코팅액을 도포하여 함불소 공중합체의 피복층을 형성한다. 이어서, 이들 2 장의 필름을 적층하고, 접착시켜 칩을 얻는다.
- [0221] 규산 유리로 이루어지는 기관에 관통공을 형성하는 방법으로는 레이저, 마이크로 블라스트, 또는 에칭에 의한 가공법을 예시할 수 있다.
- [0222] 규산 유리로 이루어지는 기관을 사용하는 경우, 기관끼리를 접착시키는 방법은, 기관끼리를 중첩시키고, 또한 자외선 조사, 방사선 조사, 전자선 조사 또는 가열하여 가교시키는 방법, 기관 사이에 접착제층을 형성하는 방

법, 접촉면을 코로나 방전 조사, 플라즈마 조사, 자외선 조사, 오존 노출, 염기 노출에 의해 활성화시킨 후에 중첩시키는 방법, 및 이들의 방법을 2 개 이상 조합시키는 방법을 예시할 수 있다.

- [0223] 제 1 ~ 8 의 양태에 있어서는, 개구를 2 개 형성했지만, 개구의 수는 복수이면 되고, 한정되지 않는다. 1 개의 내부 공간이 3 개 이상의 개구를 이어도 된다. 개구의 형상은 임의의 형상으로 할 수 있다. 개구는 칩의 상면에 한정되지 않고, 하면 또는 측면에 형성해도 되고, 이들을 조합해도 된다.
- [0224] 제 1, 제 2 양태에 있어서, 제 3 기관의 제 2 기관측의 면은 평탄면으로 했지만, 이 면에 바닥이 있는 홈을 형성해도 된다. 또는 제 3 기관에 관통홈을 형성하고, 제 2 기관과는 반대측에 제 4 의 기관을 형성해도 된다. 제 4 기관의 제 3 기관측의 면은 평탄면이어도 되고, 바닥이 있는 홈을 형성해도 된다.
- [0225] 예를 들어, 비특허문헌 (Dongeun Huh, 외 저, "Microfabrication of human organs-on-chips", NATURE PROTOCOLS, vol.8, no.11, 2013년, pp.2135-2157) 에 기재된 구조의 칩을 함불소 공중합체에 의해 제조할 수 있다.
- [0226] 또, 상기 비특허문헌에 기재된 방법에 의해, 세포를 칩 내에서 배양할 수 있다.
- [0227] 세포를 칩 내에서 배양하는 경우, 상기와 같이 필요에 따라 칩을 변형시켜, 내부 공간 내의 세포에 기계력을 부여하고, 장기의 움직임을 모방한 진동을 부여하는 경우가 있다. 이 때, 진동을 부여하기 위해서는 세포 배양면의 신장이 필요하지만, 지나치게 신장하면 세포가 변형에 견디지 못하고 죽어 버리는 경우가 있다. 칩의 내부 공간에 세포를 함유한 상태에 있어서는, 세포 배양면의 신장률은 1.0 ~ 25.0 % 가 바람직하고, 1.0 ~ 10.0 % 가 보다 바람직하고, 1.0 ~ 7.0 % 가 특히 바람직하다.
- [0228] 이와 같은 함불소 공중합체로는, TFE 단위를 50 ~ 70 몰% 함유하는 공중합체가 바람직하다. 그 중에서도 상기 TFE-P 계 공중합체가 바람직하고, 상기 (1-2) 의 공중합체가 특히 바람직하다.
- [0229] 또, 세포를 배양하는 경우, 내부 공간의 세포 접촉성이 양호한 것이 바람직하다. 그 중에서도, 상기 TFE-P 계 공중합체 또는 TFE-PAVE 계 공중합체가 바람직하고, 상기 (1-2) 또는 상기 (5-2) 의 공중합체가 보다 바람직하고, 상기 (5-2) 의 공중합체가 특히 바람직하다. 또 상기 (1-2) 는 적절한 가교나 표면 처리를 실시함으로써 세포 접촉성을 향상시킬 수 있다.
- [0230] 원하는 형상의 기관을 제작하는 방법은, 3D 프린터를 사용한 방법이어도 된다.
- [0231] 또, 3D 프린터를 사용하여 1 장의 기관에 내부 공간의 전부가 형성된 칩을 제조해도 된다.
- [0232] 실시예
- [0233] 이하에 실시예를 사용하여 본 발명을 더욱 상세하게 설명하지만, 본 발명은 이들 실시예에 한정되는 것은 아니다.
- [0234] <약제 비흡수성의 평가 방법>
- [0235] [1.0 μM 나일 레드 수용액의 조제]
- [0236] 나일 레드 (도요 화학 공업사 제조) 를 에탄올에 용해시키고, 추가로 이온 교환수를 첨가하여 1.0 μM 나일 레드 수용액 (에탄올 0.03 질량% 함유한다) 을 조제하였다.
- [0237] [시험 필름의 제조]
- [0238] 평가 대상의 필름을 1.0 μM 나일 레드 수용액에 실온 (25 °C) 에서 1 시간 침지시킨 후, 이온 교환수가 들어간 용기로 옮겨 1 분간 교반하고, 취출한 필름의 표면의 수적을 질소 가스로 불어 날린 것을 시험 필름으로 하였다.
- [0239] [형광 현미경에 의한 단면 관찰]
- [0240] 시험 필름을 동결용 포매제 (사쿠라 파인텍사 제조) 에 넣고, 크라이오스택 (Leica 사 제조) 을 사용하여 -20 °C 에서 동결시키고, 절삭하여 60 μm 두께의 동결 절편을 얻었다. 점착 테이프를 사용하여, 얻어진 동결 절편을 슬라이드 글라스에 첨부한 후, 형광 현미경 시스템 (Thermo Fisher Scientific 사 상품명, EVOS, FL Auto) 을 사용하여 샘플 단면의 형광 이미지 (적색) 와 위상 이미지를 관찰하였다. 형광 현미경 시스템은, Light = 35/100, 노광 시간 = 320 ms, GAIN = 12.0 db 로 설정하였다.
- [0241] 도 11 ~ 18 에 나타내는 형광 이미지의 사진에 있어서, 흰 부분이 적색의 형광이 관찰된 부분이다. 흰 부

분이 적은 쪽이, 약제 (1.0 μM 나일 레드 수용액) 의 흡수가 적은 것을 의미한다.

- [0242] (실험예 1)
- [0243] 국제 공개 제2015/098773호의 제조예 3 과 동일한 순서로, $CF_2=CFOCF_2CF_2CF_2COOCH_3$ 에 기초하는 단위가 1.2 몰%, $CF_2=CFOCF_2CF_2CF_3$ 에 기초하는 단위가 25.4 몰%, 테트라플루오로에틸렌에 기초하는 단위가 73.5 몰% 인 함불소 공중합체 P1 을 얻었다. 사이즈 배제 크로마토그램에 의해 산출되는, 폴리메타크릴산메틸 환산의 중량 평균 분자량은 100,000 이고, 중량 평균 분자량/수평균 분자량의 값은 1.5 였다.
- [0244] 함불소 공중합체 P1 을 열 프레스에 의해 100 μm 두께 필름으로 하고, 조사면에 3 mm 두께의 합성 석영판을 갖는 용기에 넣고, 질소 분위기하, 200 W 저압 수은 램프 (센 특수 광원 제조, EUV200GL-31 오존리스 타입, 파장 중심 254 nm) 를 사용하여 자외선 조사를 1 시간 실시하고, 무색 투명한 함불소 가교 필름 Q1 을 얻었다. 필름으로부터 램프까지의 거리는 25 mm 였다.
- [0245] 상기 방법으로, 함불소 가교 필름 Q1 의 약제 비흡수성을 평가하였다. 결과를 도 11 에 나타낸다. 필름의 내부에 나일 레드에서 유래하는 형광은 볼 수 없었다. 시험 필름은 육안으로도 무색 투명한 채였다.
- [0246] (비교예 1)
- [0247] 무색 투명한 폴리디메틸실록산 가교체 필름 (다우코닝사 상품명, Sylgard, 184) Q2 의 약제 비흡수성을 평가하였다. 결과를 도 12 에 나타낸다. 500 μm 두께의 필름의 내부에 나일 레드에서 유래하는 형광을 볼 수 있었다. 시험 필름은 육안으로는 붉게 착색되어 있었다.
- [0248] (실험예 2)
- [0249] 실험예 1 의 함불소 공중합체 P1 을, $n-C_6F_{13}H$ (AGC 사 상품명, 아사히 클린 AC-2000) 에 용해시켜, 10 질량% 의 함불소 공중합체 P1 용액을 얻었다.
- [0250] 비교예 1 의 폴리디메틸실록산 가교체 필름 Q2 를, 함불소 공중합체 P1 용액에 침지시키고 끌어 올리는 조작을 5 회 반복하여 코팅하였다. 이어서, 실온 (25 °C) 에서 2 시간 정지 (靜置) 하여 건조시키고, 실험예 1 과 동일한 조건에서 양면 1 시간씩 자외선 조사하고, 무색 투명한 함불소 공중합체 피복 필름 Q3 을 얻었다.
- [0251] 함불소 공중합체 피복 필름 Q3 의 약제 비흡수성의 평가 결과를 도 13 에 나타낸다. 필름의 내부에 나일 레드에서 유래하는 형광은 볼 수 없었다. 시험 필름은 육안으로도 무색 투명한 채였다. 위상 이미지로부터 측정된, 함불소 공중합체 P1 의 피복층의 가장 얇은 지점의 두께는 12 μm 였다.
- [0252] (실험예 3)
- [0253] 일본 특허공보 제5321580호의 실시예에 따라, TFE 단위가 56 몰%, P 단위가 44 몰% 인 함불소 공중합체 P2 를 합성하였다.
- [0254] 함불소 공중합체 P2 를, 1,2,4-트리메틸벤젠 40 질량% 과 $CF_3CH_2OCF_2CF_2H$ (AGC 사 상품명, 아사히 클린 AE-3000) 60 질량% 로 이루어지는 혼합 용매에 용해시켜, 10 질량% 의 함불소 공중합체 P2 용액을 얻었다.
- [0255] 비교예 1 의 폴리디메틸실록산 가교체 필름 Q2 를, 함불소 공중합체 P2 용액에 침지시키고 끌어 올리는 조작을 3 회 반복하여 코팅하였다. 이어서, 170 °C 의 송풍식 오븐에서 1 시간 가열 건조시키고, 무색 투명한 함불소 공중합체 피복 필름 Q4 를 얻었다.
- [0256] 함불소 공중합체 피복 필름 Q4 의 약제 비흡수성의 평가 결과를 도 14 에 나타낸다. 필름의 내부에 나일 레드에서 유래하는 형광은 볼 수 없었다. 시험 필름은 육안으로도 무색 투명한 채였다. 위상 이미지로부터 측정된, 함불소 공중합체 P2 의 피복층의 가장 얇은 지점의 두께는 22 μm 였다.
- [0257] (실험예 4)
- [0258] VdF 단위와 TFE 단위와 HFP 단위로 이루어지는 공중합체 P3 (다이킨 공업사 상품명, 다이엘 G-901) 의 무색 투명한 550 μm 두께 필름 Q5 의 약제 비흡수성의 평가 결과를 도 15 에 나타낸다. 필름의 내부에 나일 레드에서 유래하는 형광은 볼 수 없었다. 시험 필름은 육안으로도 무색 투명한 채였다.
- [0259] (실험예 5)
- [0260] TFE-E 계 공중합체와 HFP-VdF 계 공중합체의 블록 공중합체인, 함불소 열가소성 엘라스토머 P4 (타이거스 폴리

머사 제품명 : 타이거 프론) 의 무색 투명한 1.0 mm 두께 튜브 Q6 의 약제 비흡수성의 평가 결과를 도 16 에 나타낸다. 튜브의 내부에 나일 레드에서 유래하는 형광은 볼 수 없었다. 시험 필름은 육안으로도 무색 투명한 채였다.

[0261] (실험예 6)

[0262] 국제 공개 제2017/082417호의 예 2 에 따라, E 단위가 47.3 몰%, TFE 단위가 52.7 몰% 인 함불소 공중합체 P5 를 합성하였다.

[0263] 함불소 공중합체 P5 를 열 프레스하여, 100 μm 두께의 무색 투명한 함불소 공중합체 필름 Q7 을 얻었다. 함불소 공중합체 필름 Q7 의 약제 비흡수성의 결과를 도 17 에 나타낸다. 필름의 내부에 나일 레드에서 유래하는 형광은 볼 수 없었다. 시험 필름은 육안으로도 무색 투명한 채였다.

[0264] (실험예 7)

[0265] 국제 공개 제2017/057512호의 실시예 5 에 따라, TFE 단위가 56 몰%, P 단위가 43.8 몰%, $\text{CF}_2=\text{CFO}(\text{CF}_2)_3\text{OCF}=\text{CF}_2$ 에 기초하는 단위가 0.2 몰% 로 요오드를 0.5 질량% 함유하는 함불소 공중합체 P6 을 합성하였다.

[0266] 함불소 공중합체 P6 을 열 프레스하여, 560 μm 두께의 무색 투명한 함불소 공중합체 필름 Q8 을 얻었다. 함불소 공중합체 필름 Q8 을 JIS-K-7136 에 준하여 헤이즈미터로 측정된 결과, 헤이즈치는 10 % 였다. 함불소 공중합체 필름 Q8 의 약제 비흡수성의 결과를 도 18 에 나타낸다. 필름의 내부에 나일 레드에서 유래하는 형광은 볼 수 없었다. 시험 필름은 육안으로도 무색 투명한 채였다.

[0267] (실험예 8)

[0268] CTFE 단위와 E 단위로 이루어지는 함불소 공중합체 P7 (솔베이 스페셜티티 폴리머즈사 상품명, 헤이라 6014) 의 분체를 열 프레스하여, 67 μm 두께의 무색 투명한 함불소 공중합체 필름 Q9 를 얻었다. 약제 비흡수성의 평가의 시험 필름은 육안으로 무색 투명한 채였다.

[0269] (실험예 9)

[0270] 실험예 7 에서 합성한 함불소 공중합체 P6 의 100 질량부에 대해, 퍼카독스 14 (가야쿠 아쿠조사 제조) 의 1 질량부, 트리알릴이소시아누레이트의 3 질량부, 및 스테아르산칼슘의 1 질량부를 균일하게 혼련하고, 150 $^{\circ}\text{C}$ 에서 20 분간 프레스 가황시켜, 함불소 공중합체 필름 Q10 을 얻었다. 상기 필름의 타입 A 듀로미터 경도는 58, 영률은 1.4 Mpa 이었다.

[0271] 또한, 경도는 JIS K6253-3 에 준하여 측정하였다. 영률은 텐실론 (A and D 사 제조) 시리즈를 사용하여, 8 호 덤벨 (폭 3 mm, 길이 10 mm) 로 인장 속도 10 [mm/min] 의 조건에서 3 회 측정을 실시하고, 평균치를 사용하였다.

[0272] 참고 문헌 (Biochemical and Biophysical Research Communications 482 (2017) 323-328) 에 기재된 방법을 참조하고, 약제로서 니페디핀과 Bay K8644 를 사용하여, 96 well 플레이트 (AGC 테크노 글래스사 제조) 에 두께 2 mm, 직경 6.5 mm 가 되도록 타발한 비교예 1 에서 사용한 폴리디메틸실록산 가교체를 넣고, 1 μM 의 약제 용액 250 μl 를 첨가하였다. 3 시간까지 계시적으로 액 중의 약제 농도를 측정하고, 흡수량을 산출하였다. 컨트롤로서 아무것도 넣지 않은 well (TCPS) 을 사용하였다.

[0273] 상기 함불소 공중합체 필름 Q10 도 동일하게 디스크를 제조하고, 동일한 방법으로 약제의 흡수량을 산출하였다. 니페디핀은 폴리디메틸실록산 가교체에서는 3 시간 후에 4 할의 약제가 용액 중으로부터 없어졌지만, 함불소 공중합체 필름 Q10 에서는 1 할에 머물렀다. Bay K8644 는 폴리디메틸실록산 가교체에서는 3 시간 후에 2 할의 약제가 소실되었지만, 함불소 공중합체 필름 Q10 에서는 소실은 거의 없었다.

[0274] (실험예 10)

[0275] 실험예 1 에서 얻은 함불소 가교 필름 Q1 을 JIS K7126-1 : 2006 에 준하여 측정된 결과, 산소의 투과 계수는 1.7×10^{-9} , 이산화탄소의 투과 계수는 4.0×10^{-9} 였다. 수증기의 투과 계수를 JIS K7129 : 2008 에 준하여 측정된 결과, 투과 계수는 1.0 이었다.

[0276] 동일하게 하여, 실험예 9 에서 얻은 함불소 공중합체로 이루어지는 필름 Q10 을 상기 동일하게 기체 투과 정수를 측정된 결과, 산소의 투과 계수는 2.0×10^{-10} , 이산화탄소의 투과 계수는 10.0×10^{-10} 이었다.

- [0277] (실시예 1)
- [0278] 실험예 1 에 기재된 함불소 중합체 P1 을 사용하여, 열 프레스에 의해 0.6 mm 두께 필름을 제조하고, 실험예 1 과 동일한 조건에서 자외선 조사하여 함불소 가교 필름 Q10 을 얻었다. 이것으로부터 20 mm × 40 mm 의 장방형 필름 3 장을 칼날에 의해 잘라내었다. 1 장째에는 조사면측으로부터 펀치에 의해 직경 2 mm 의 관통공을 2 개 형성하였다 (구멍 중심간 거리는 20 mm). 2 장째에는 1 장째와 동일한 위치에 동일한 조작으로 관통공을 2 개 형성하고, 또한 칼날을 사용하여, 이들의 관통공 사이를 잇는 선폭 1 mm 의 관통홈을 형성하였다. 1 장째와 2 장째의 관통공의 위치가 일치하도록 2 장을 중첩시켰다. 또한 3 장째를, 조사면이 2 장째측과는 반대측이 되도록 2 장째의 아래에 두고, 장방형의 4 정점이 서로 겹치도록 적층하였다. 진공 감압하, 100 °C 에서 3 시간 가열하여 3 장을 접착시키고, 2 개의 개구를 잇는 내부 공간을 갖는 칩 구조체를 제조하였다.
- [0279] (실시예 2) [세포 배양 시험]
- [0280] 상기 함불소 공중합체 필름 Q10 을 금형 성형하고, 높이 0.2 mm 이고 폭 1.0 mm 의 바닥이 있는 홈을 갖는 두께 1.5 mm 의 필름을 제조하였다. 소정의 위치를 2 mmφ 의 생검 트래핀 (카이사 제조) 으로 타발한 필름을 제 1 기판으로 하고, 관통공을 뚫지 않은 필름을 제 2 기판으로 하여 홈 중심의 홈이 서로 마주 보도록 적층하였다.
- [0281] 상기 제 1 과 제 2 기판 사이에, 도 10 과 같이 중심의 홈을 가르도록 두께 10 μm 의 PDMS (폴리디메틸실록산) 필름을 사이에 두고, PDMS 풀을 도포하고 적층하여 칩을 제조하였다. 칩을 UV 로 30 분간 살균하고, 송액 포트로부터 시린지를 통하여 피브로넥틴 용액을 주입하고 PDMS 막을 코팅하였다. 송액 포트로부터 시린지를 통하여 PBS 를 주입하고 PDMS 막을 세정하였다. 송액 포트로부터 시린지를 통하여 배양액에 현탁한 GFP 발현 HUVEC (혈관 내피 세포) 를 주입하고, 온도 37 °C, 5 % CO₂ 환경하에서 16 시간 배양하였다.
- [0282] 16 시간 배양 후의 세포 (HUVEC) 를 현미경 관찰한 결과, 위상차 이미지 및 GFP 형광 화상에 있어서 세포가 명료하게 관찰 가능하였다. 또, 세포 수용부를 신속시켜, 세포에 신전 자극을 부여한 결과, 세포에 대해 5 % 정도의 신전 자극을 실시하는 것이 가능하였다.
- [0283] 이 점에서, 생체에 가까운 고리로 평가를 실시할 수 있는 생체 모방 칩에 필요한 약제 비수착성, 세포 비독성, 세포 관찰성, 유연성을 구비하고 있고, 생체 모방 칩으로서 바람직하게 사용할 수 있는 것을 알 수 있었다.
- [0284] (실시예 3)
- [0285] 상기 폴리디메틸실록산 가교체 필름 Q2 를 실리콘 기판과 레지스트 수지로 이루어지는 틀을 사용하여 성형하고, 높이 0.2 mm 이고 폭 1.0 mm 의 바닥이 있는 홈을 갖는 두께 6 mm 의 필름을 제조하였다. 이 필름에 실험예 2 와 마찬가지로 함불소 공중합체 P1 을 코팅하고, 함불소 공중합체 피복 필름 Q13 을 얻었다. 단, UV 조사는 대기하에서 실시하였다. 실시예 2 에 있어서, 바닥이 있는 홈을 갖는 필름 Q10 대신에 바닥이 있는 홈을 갖는 필름 Q13 을 사용하여, 두께 10 μm 의 PDMS 필름 대신에 콜라겐 비트리젤 (AGC 테크노 글래스사 상품명) 필름을 사용하고, PDMS 풀을 도포하지 않고 적층하여 30 °C 에서 압착시키고, 칩을 제조하였다. 비트리젤 상에서는 세포를 기를 수 있기 때문에, 생체 모방 칩으로서 바람직하게 사용할 수 있는 것을 알 수 있었다.
- [0286] (실험예 4)
- [0287] 대기하에서 UV 조사를 실시한 것 이외에는, 실험예 1 과 마찬가지로 함불소 가교 필름 Q1 을 얻었다. 이것을 폴리스티렌제 살레 중에 넣고, 필름 Q1 상에서 인간 태아 폐 유래 섬유아세포인 TIG-3 세포를 3 일간 배양하였다. 세포 접착은 양호하였다.
- [0288] 이상의 결과로부터, 함불소 공중합체 P1, P3 ~ P7 로 이루어지는 필름 Q1, Q5 ~ Q9 는 약제 비흡수성이 우수하고, 약제의 평가 시험에 사용되는 칩의 기판으로서 바람직하게 사용할 수 있다.
- [0289] 폴리디메틸실록산 가교체 필름 Q2 는 약제를 흡수하지만, 이 필름 상에, 함불소 공중합체 P1 의 피복층을 형성한 함불소 공중합체 피복 필름 Q3, 및 함불소 공중합체 P2 의 피복층을 형성한 함불소 공중합체 피복 필름 Q4 는, 약제 비흡수성이 우수하고, 약제의 평가 시험에 사용되는 칩의 기판으로서 바람직하게 사용할 수 있다.
- [0290] 또한, 2017년 9월 15일에 출원된 일본 특허출원 2017-177979호의 명세서, 특허 청구의 범위, 도면, 및 요약서의 전체 내용을 여기에 인용하고, 본 발명의 명세서의 개시로서 받아들이는 것이다.

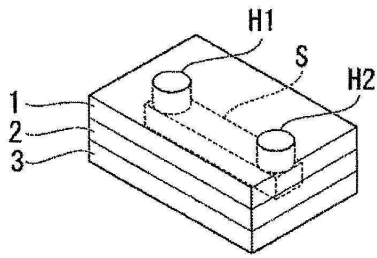
부호의 설명

[0291]

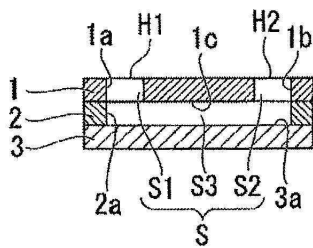
- 1 : 제 1 기관
- 2 : 제 2 기관
- 3 : 제 3 기관
- H1, H2, H11, H12 : 개구
- S : 내부 공간
- S1, S2, S11, S12 : 관통공
- S3 : 관통홈
- S13 : 바닥이 있는 홈 (유저홈)
- 1a, 1b, 11a, 11b : 관통공의 내벽면
- 1c : 관통홈을 면하는 면
- 2a : 관통홈의 내벽면
- 3a : 관통홈을 면하는 면
- 11c : 바닥이 있는 홈을 면하는 면
- 12a : 바닥이 있는 홈의 내벽면
- 12b : 바닥이 있는 홈의 바닥면
- 21 : 제 1 기관
- 22 : 제 2 기관
- S21, S22 : 관통공
- S23 : 관통홈
- 21a, 21b : 관통공의 내벽면
- 21c : 관통홈을 면하는 면
- H21, H22 : 개구
- 31 : 제 1 기관
- 32 : 제 2 기관
- 33 : 필름
- S31, S32, S33, S34 : 관통공
- S35 : 유저홈
- 31a, 31b, 31c, 31 d : 관통공의 내벽면
- 32a, 32b : 유저홈의 내벽면
- H31, H32, H33, H34 : 개구

도면

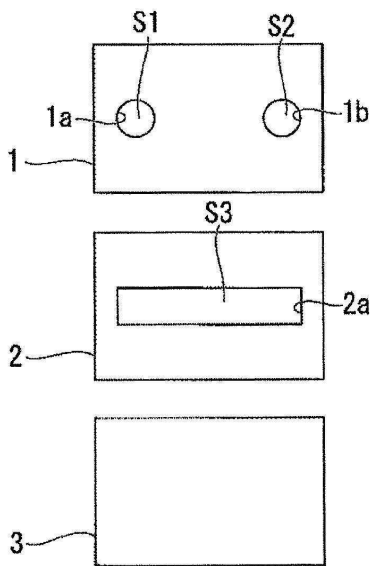
도면1



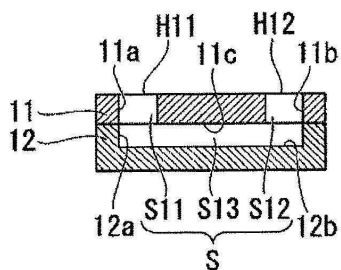
도면2



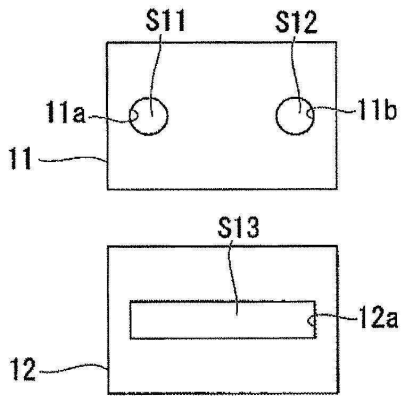
도면3



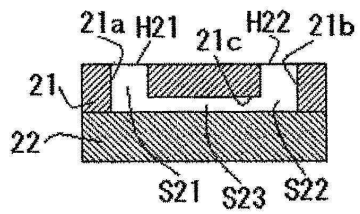
도면4



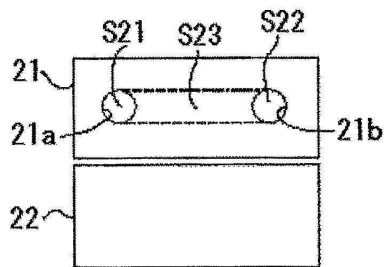
도면5



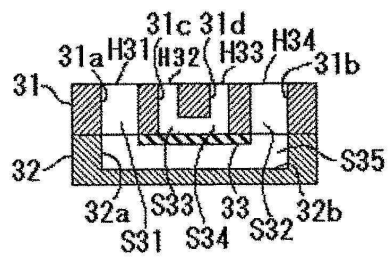
도면6



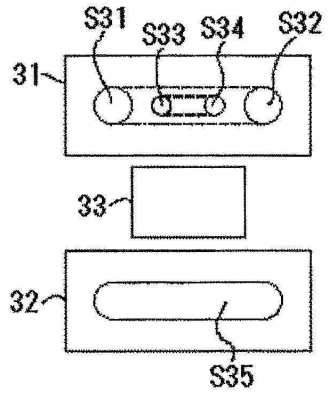
도면7



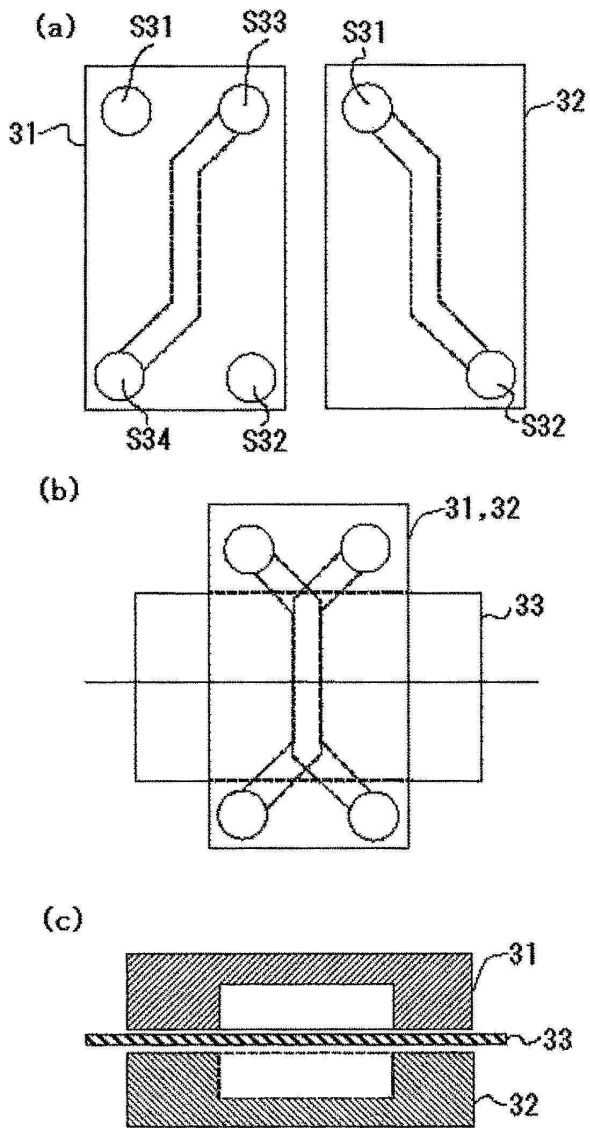
도면8



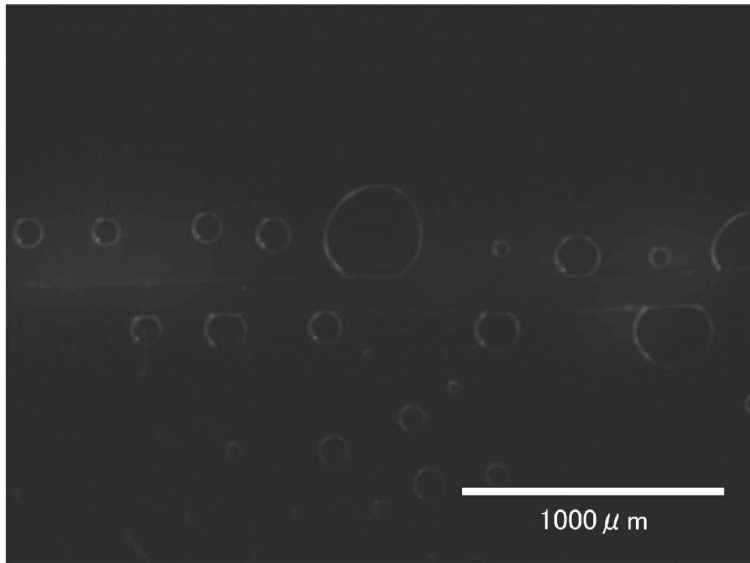
도면9



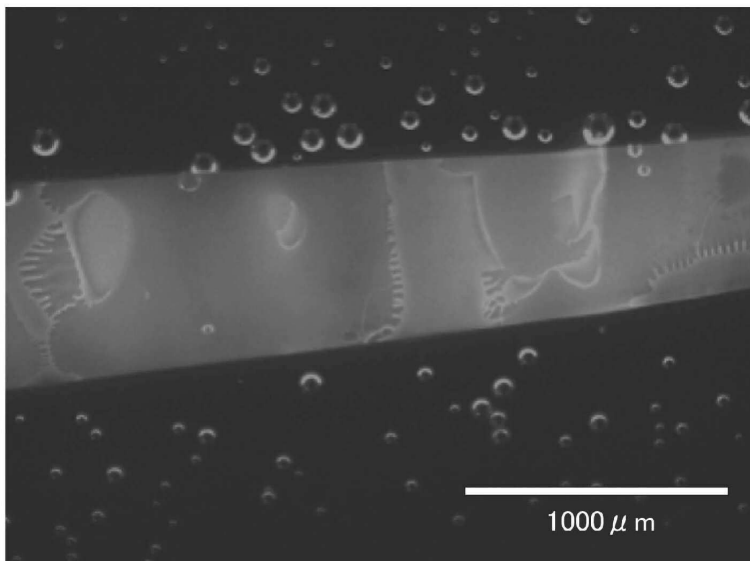
도면10



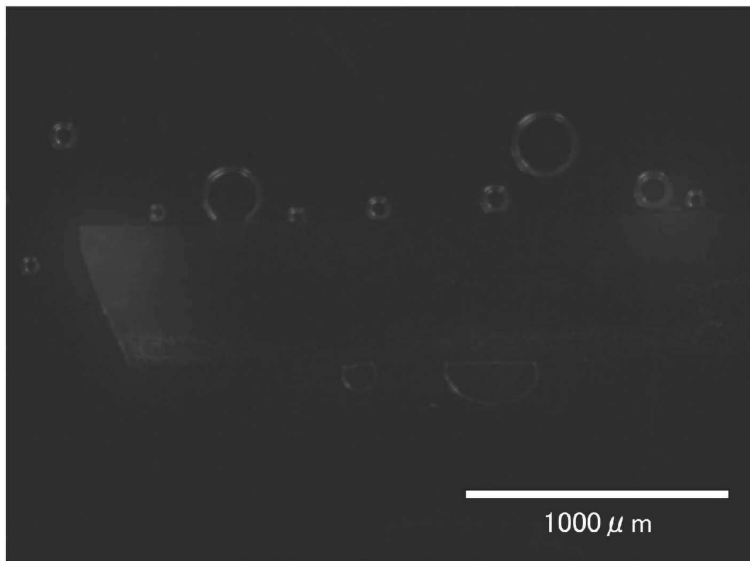
도면11



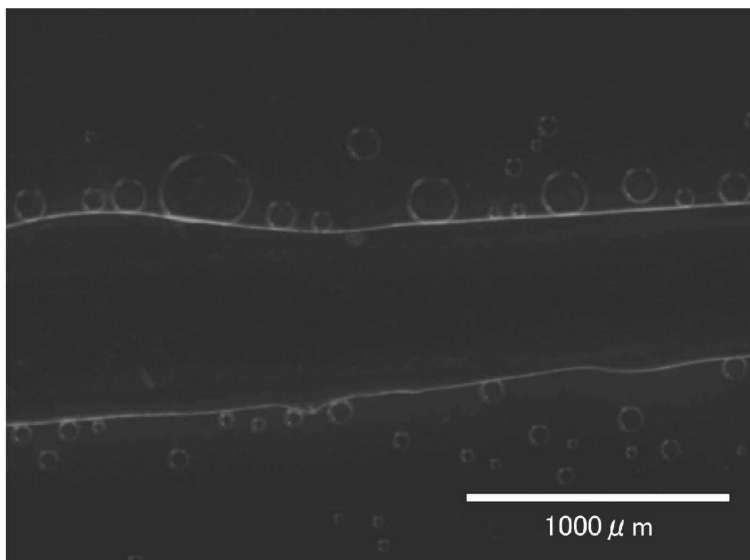
도면12



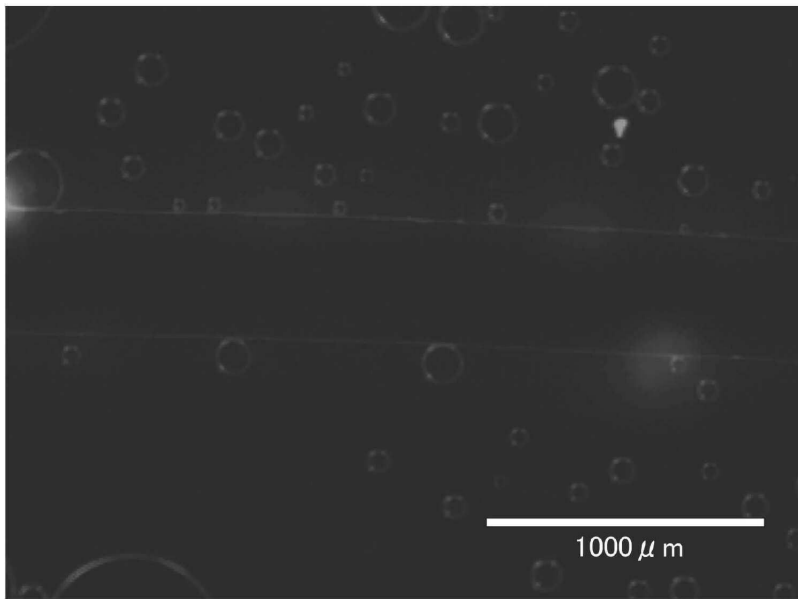
도면13



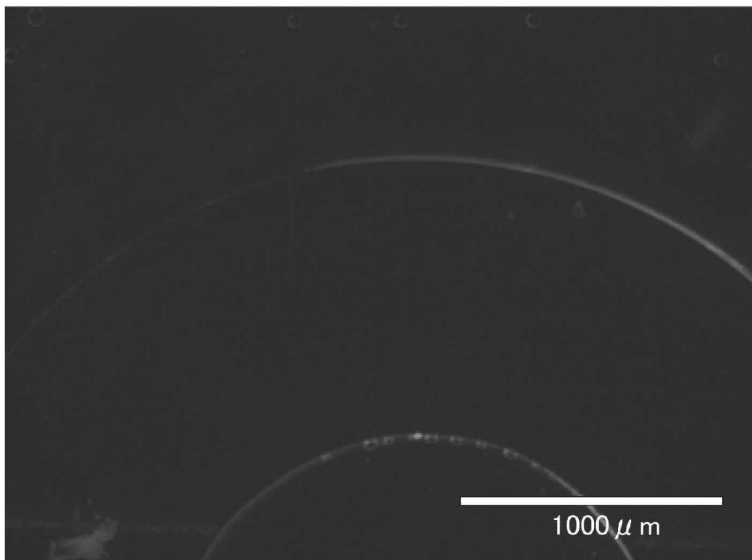
도면14



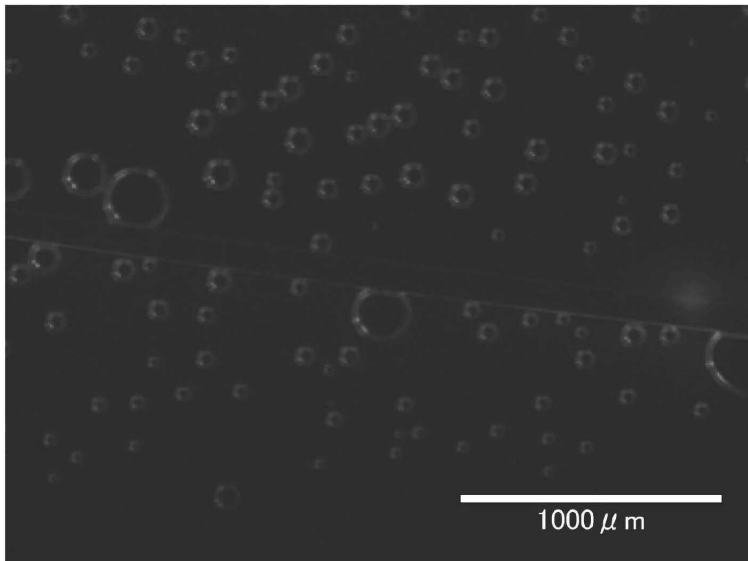
도면15



도면16



도면17



도면18

