

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국



(10) 국제공개번호

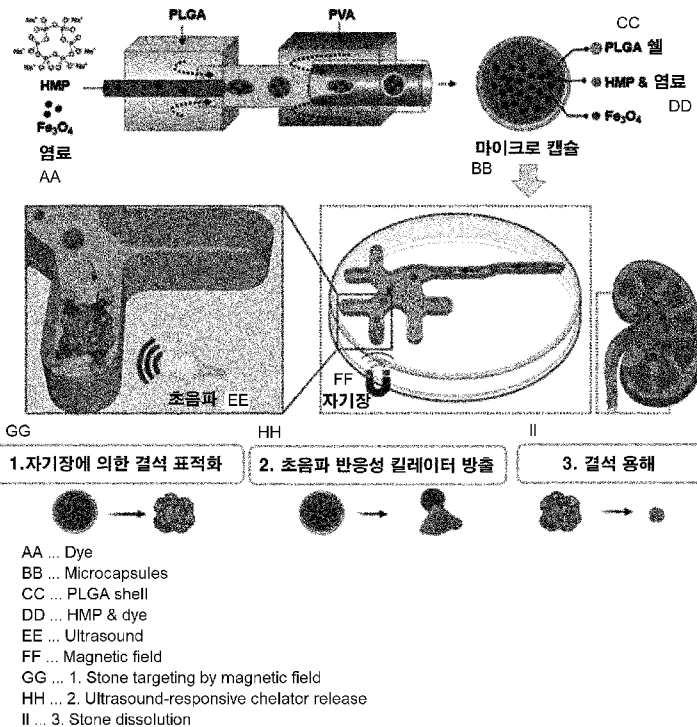
WO 2023/229438 A1

2023년 11월 30일 (30.11.2023) WIPO | PCT

- (51) 국제특허분류: *B01J 13/02* (2006.01) *A61K 9/50* (2006.01)
B01J 19/00 (2006.01) *A61K 33/00* (2006.01)
B01J 20/22 (2006.01) *A61P 39/04* (2006.01)
B01J 20/28 (2006.01) *A61P 13/04* (2006.01)
- (21) 국제출원번호: PCT/KR2023/007310
- (22) 국제출원일: 2023년 5월 26일 (26.05.2023)
- (25) 출원언어: 한국어
- (26) 공개언어: 한국어
- (30) 우선권정보:
 10-2022-0064861 2022년 5월 26일 (26.05.2022) KR
 10-2023-0019454 2023년 2월 14일 (14.02.2023) KR
- (71) 출원인: 포항공과대학교 산학협력단 (POSTECH RESEARCH AND BUSINESS DEVELOPMENT FOUNDATION) [KR/KR]; 37673 경상북도 포항시 남구 청암로 77, Gyeongsangbuk-do (KR).
- (72) 발명자: 김동표 (KIM, Dong-Pyo); 37673 경상북도 포항시 남구 청암로 77, Gyeongsangbuk-do (KR). 강병권 (KANG, Byung Kwon); 37673 경상북도 포항시 남구 청암로 77, Gyeongsangbuk-do (KR).
- (74) 대리인: 특허법인 이룸리온 (ERUUM & LEON INTELLECTUAL PROPERTY LAW FIRM); 06575 서울특별시 서초구 사평대로 108, 3층 (반포동), Seoul (KR).
- (81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MU, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW,

(54) Title: MICROFLUIDIC REACTOR FOR PRODUCING MICROCAPSULES AND EXTERNAL STIMULI-RESPONSIVE MICROCAPSULES PRODUCED BY USING SAME

(54) 발명의 명칭: 마이크로 캡슐을 제조하기 위한 미세유체반응기 및 이를 이용하여 제조되는 외부 자극 반응성 마이크로 캡슐



(57) Abstract: The present invention relates to a microfluidic reactor for producing microcapsules and external stimuli-responsive microcapsules produced by using same and, more specifically, to: a microfluidic reactor capable of effectively producing multilayered microcapsules having a uniform particle size in which an active ingredient is loaded, a method for producing microcapsules by using same, microcapsules produced by the method, and a micro-chelator comprising the microcapsules.



WO 2023/229438 A1

SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN,
TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

- (84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의
역내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, CV, GH, GM,
KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SC, SD, SL, ST, SZ, TZ,
UG, ZM, ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ,
TM), 유럽 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,
ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC,
ME, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM,
TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

공개:

— 국제조사보고서와 함께 (조약 제21조(3))

(57) 요약서: 본 발명은 마이크로 캡슐을 제조하기 위한 미세유체반응기 및 이를 이용하여 제조되는 외부 자극 반응성 마이크로 캡슐에 관한 것으로, 보다 상세하게는 활성 성분이 담지된 균일한 입자 크기의 다층 마이크로 캡슐을 효과적으로 제조할 수 있는 미세유체반응기, 이를 이용한 마이크로 캡슐의 제조방법, 상기 방법으로 제조되는 마이크로 캡슐 및 상기 마이크로 캡슐을 포함하는 마이크로 킬레이터(micro-chelator)에 관한 것이다.

명세서

발명의 명칭: 마이크로 캡슐을 제조하기 위한 미세유체반응기 및 이를 이용하여 제조되는 외부 자극 반응성 마이크로 캡슐 기술분야

- [1] 본 발명은 마이크로 캡슐을 제조하기 위한 미세유체반응기 및 이를 이용하여 제조되는 외부 자극 반응성 마이크로 캡슐에 관한 것으로, 보다 상세하게는 활성 성분이 담지된 균일한 입자 크기의 다층 마이크로 캡슐을 효과적으로 제조할 수 있는 미세유체반응기, 이를 이용한 마이크로 캡슐의 제조방법, 상기 방법으로 제조되는 마이크로 캡슐 및 상기 마이크로 캡슐을 포함하는 마이크로 킬레이터(micro-chelator)에 관한 것이다.

배경기술

- [2] 금속 이온은 여러 산업 공정과 다양한 화학제품 제조에 사용이 되며 후처리 과정 중에서 하천 및 바다로 유입되어 인간, 동물 및 환경 등에 악영향을 준다. 특히, 구리, 철, 아연 및 수은과 같은 중금속 이온은 생태계 먹이사슬에 따라 축적되며 금속 오염물 제거 기술은 환경 보호 차원에서 요구되는 사항이다.
- [3] 현재 금속 이온을 제거 및 회수하는 방법으로서 공정 비용이 저렴하고 대량 유체를 처리 가능한 흡착법이 산업적으로 폭넓게 이용된다. 예를 들어, 표면의 물리/화학적 상호작용에 의해 금속 이온을 흡착시키는 활성탄, 알루미나, 실리카 겔, 제올라이트와 같은 다공성 무기질 흡착제가 있고, 금속 이온과 배위결합 즉, 킬레이트 결합을 이용한 유기계 흡착제는 화학 작용기에 따라 선택적인 흡착도 가능하다. 대표적으로 사용되는 유기 킬레이트 흡착성 물질은 EDTA (ethylene-diamine-tetraacetic acid), EDA (ethylene diamine), 시트르산 (citric acid), 글리신 (glycine) 및 HMP (sodium hexametaphosphate) 등이 있으며, 이는 금속 이온을 제거하는 수처리에 주로 활용되고 있다.
- [4] 한편, 신체 부위마다 생성되는 이유는 다르지만 보통 사람의 몸 속에는 여러 가지 이유로 '결석(돌)'이 생긴다. 자연히 체외 배출되어 특별한 증상이 없이 지나기도 하지만, 소화기의 위석/분석, 담낭의 담석, 침샘의 타석, 눈의 누석 및 결막 결석, 근육 계통 석회화 건염 및 통풍 등은 때로 극심한 통증을 유발하거나 이물감, 가려움, 더부룩함 같은 불편한 증상을 일으켜서 치료가 필요하거나 수술에 의해 제거해야 하는 경우도 있다.
- [5] 최근에는, 소화 과정 중에 칼슘, 칼륨 등 결정화 되기 쉬운 금속 이온이 소변으로 배출되지 못하고 신장 등에 쌓여 옆구리, 등 쪽에 극심한 통증을 유발하는 '요로 결석'을 금속 이온 흡착성 물질을 이용하여 흡착 제거하여 체외 배출시키기 위한 시도가 이루어지고 있다. HMP, 2-메톡시-6-메틸피리딘(2-methoxy-6-methylpyridine)과 같은 물질이 강한 킬레이팅 능력으로 인하여 기존 EDTA, 시트르산보다 높은 결석 제거 성능을 보여주었다. 하지만, 높은 흡착 성능을 갖는 이

온 흡착성 물질일지라도 인체 내에 직접적으로 주입하게 된다면 인체 독성을 일으키게 되어 실제 임상 적용에는 한계가 있다.

- [6] 따라서, 결석을 제거하기 위하여 이온 흡착성 물질을 인체 내에 효과적으로 주입하기 위한 방법의 연구가 필요한 실정이다.
- [7] 이와 관련하여, 특허문헌 1에는 망간 킬레이트제를 폴리락타이드-코-글리콜라이드(PLGA)로 캡슐화한 마이크로 캡슐이 개시되어 있으나, 환자에게 투여될 수성 생물학적 완충 용액에서 안정한 개선된 킬레이트제를 제공하고 있을 뿐, 마이크로 캡슐의 코어 크기 및 셸의 두께를 정교하게 조절하여 킬레이트제를 안정적으로 담지하면서, 외부 자극에 의해 킬레이트제를 즉각적으로 방출하거나 서방형으로 방출할 수 있는 최적화된 외부 자극 반응성 마이크로 캡슐 및 이의 제조 기술에 대해서는 언급한 바 없다.
- [8] [선행기술문헌]
- [9] [특허문헌]
- [10] (특허문헌 1) 미국 공개공보 US 2013/0089602호

발명의 상세한 설명

기술적 과제

- [11] 본 발명은 상기와 같은 문제점을 해결하기 위한 것으로, 본 발명의 목적은 활성 성분이 담지된 균일한 입자 크기의 다층 마이크로 캡슐을 효과적으로 제조할 수 있는 미세유체반응기 및 이를 포함하는 미세유체반응장치를 제공하는 것이다.
- [12] 본 발명의 다른 목적은 상기 미세유체반응기 또는 상기 미세유체반응장치를 이용하여 수행되는 마이크로 캡슐의 제조방법을 제공하는 것이다.
- [13] 본 발명의 또 다른 목적은 상기 제조방법으로 제조되는 마이크로 캡슐 및 이를 포함하는 약물 전달체 또는 마이크로 킬레이터를 제공하는 것이다.
- [14] 본 발명의 또 다른 목적은 상기 제조방법으로 제조되는 마이크로 캡슐 또는 이를 포함하는 마이크로 킬레이터를 이용한 결석 제거 방법, 요로결석증 치료 방법 및/또는 결석증 진단 방법을 제공하는 것이다.
- [15] 본 발명의 과제들은 이상에서 언급한 과제들로 제한되지 않으며, 언급되지 않은 또 다른 과제들은 아래의 기재로부터 본 발명이 속하는 기술분야의 통상의 기술자에게 명확하게 이해될 수 있을 것이다.

과제 해결 수단

- [16] 본 발명의 일 측면에 따르면, 소정 부피를 가지는 하우징; 및 상기 하우징 내부에 형성되며, 상기 하우징의 외부로부터 유입된 유체가 일방향을 따라 이동하도록 가이드하는 제1 유로;를 포함하고, 상기 제1 유로는, 상기 코어를 형성하는 제1 유체가 유입되어 이동되는 메인 채널; 상기 셸을 형성하는 제2 유체가 유입되는 유입부와, 상기 유입부로부터 분기되어 모두 상기 메인 채널의 일측부에 연결되는 복수의 지류를 가지는 분기부를 포함하는 제1 채널; 및 제1 유체를 상기 제2 유체에 담지시키기 위한 제3 유체가 유입되어 이동하며, 상기 제1 채널과 동일한

구조를 가지도록 형성되되 상기 메인 채널의 타측부에 연결되는 제2 채널;을 포함하고, 상기 제1 채널과 상기 제2 채널은 상기 메인 채널을 기준으로 대칭이 되도록 배치되는, 코어(core)와 셸(shell)을 포함하는 마이크로 캡슐을 제조하기 위한 미세유체반응기가 제공된다.

- [17] 이때, 상기 제1 채널과 상기 제2 채널은 각각 2개의 지류를 가질 수 있다.
- [18] 이때, 상기 제1 채널 및 상기 제2 채널에 포함된 4개의 지류는 상기 메인 채널을 중심으로 X자 형상을 이루도록 배치될 수 있다.
- [19] 이때, 상기 메인 채널 중에서 상기 4개의 지류가 연결되는 부분은 마름모 형상의 단면을 가질 수 있다.
- [20] 이때, 상기 복수의 지류는 각각 제1 기울기를 가지며 연장되는 제1 부분 및 제2 기울기를 가지며 연장되는 제2 부분을 포함할 수 있고, 상기 제1 기울기와 상기 제2 기울기 중 어느 하나는 양의 기울기를 가질 수 있고, 다른 하나는 음의 기울기를 가질 수 있다.
- [21] 이때, 상기 제1 채널 및 상기 제2 채널에 포함된 복수의 지류는 상기 메인 채널의 둘레 방향을 따라 동일한 각도로 이격 배치될 수 있다.
- [22] 이때, 상기 메인 채널의 유출구 측 단부에 삽입되는 관 부재를 더 포함할 수 있고, 상기 관 부재는 상기 메인 채널의 내경과 동일한 크기의 외경을 가질 수 있다.
- [23] 이때, 상기 제1 유로는 상기 제1 채널 및 상기 제2 채널과 상기 메인 채널의 연장 방향을 따라 각각 나란하게 배치되어 상기 메인 채널과 연결되는 제3 채널 및 제4 채널을 더 포함할 수 있고, 상기 마이크로 캡슐은 다중 셸 구조로 형성될 수 있다.
- [24] 이때, 상기 하우징의 내부에 상기 제1 유로와 동일한 구조를 가지도록 형성되는 N개의 유로를 더 포함할 수 있고, 상기 제1 유로를 포함한 N+1개의 유로는 상기 하우징의 높이 방향을 따라 나란하게 배치될 수 있다.
- [25] 이때, 상기 N+1개의 유로에 포함된 N+1개의 메인 채널의 일단부와 모두 연결되어 상기 N+1개의 메인 채널 측으로 상기 제1 유체를 공급하는 제1 공급 유로; 상기 N+1개의 유로에 포함된 N+1개의 제1 채널의 일단부와 모두 연결되어 상기 N+1개의 제1 채널 측으로 상기 제2 유체를 공급하는 제2 공급 유로; 상기 N+1개의 유로에 포함된 N+1개의 제2 채널의 일단부와 모두 연결되어 상기 N+1개의 제2 채널 측으로 상기 제3 유체를 공급하는 제3 공급 유로; 및 상기 N+1개의 메인 채널의 타단부와 모두 연결되어 상기 N+1개의 메인 채널로부터 유출되는 유체를 취합하는 취합 유로;를 포함할 수 있다.
- [26] 이때, 상기 제1 유로는 상기 하우징을 3D 프린팅 공정을 통해 형성하는 과정에서 형성될 수 있다.
- [27]
- [28] 본 발명의 다른 측면에 따르면, 전술한 미세유체반응기; 상기 메인 채널의 일단부에 연결되어 상기 제1 유체를 공급하는 제1 공급수단; 상기 제1 채널의 유입부에 연결되어 상기 제2 유체를 공급하는 제2 공급수단; 및 상기 제2 채널의 유입부

에 연결되어 상기 제3 유체를 공급하는 제3 공급수단;을 포함하는 미세유체반응 장치가 제공된다.

[29] 이때, 상기 제2 공급수단은, 상기 제3 공급수단의 기능을 동시에 수행하도록 상기 제1 채널의 유입부 및 상기 제2 채널의 유입부에 연결되는 복수 개의 관부재를 포함할 수 있다.

[30]

[31] 본 발명의 또 다른 측면에 따르면, 전술한 미세유체반응기 또는 미세유체반응 장치를 이용하여 수행되는, 마이크로 캡슐의 제조방법이 제공된다.

[32] 이때, 상기 제1 유체, 상기 제2 유체 및 상기 제3 유체의 유속을 조절하여 마이크로 캡슐의 코어 크기 및 셸 두께를 조절할 수 있다.

[33] 이때, 상기 제1 유체는 캡슐의 코어를 형성하는, 활성 성분이 분산된 용액이고; 상기 제2 유체는 캡슐의 셸을 형성하는, 생체 친화성 고분자 물질을 포함하는 용액이며; 상기 제3 유체는 상기 활성 성분을 생체 친화성 고분자 물질에 담지시키기 위한 수용성 고분자 화합물을 포함하는 용액일 수 있다.

[34]

[35] 본 발명의 또 다른 측면에 따르면, 전술한 제조방법으로 제조되고, 제1 활성 성분이 분산된 용액을 포함하는 제1 코어 및 상기 제1 활성 성분을 캡슐화하는 제1 생체 친화성 고분자 물질을 포함하는 용액을 포함하는 제1 셸을 포함하는 마이크로 캡슐이 제공된다.

[36] 추가로, 전술한 제조방법으로 제조되고, 금속 이온 흡착성 물질이 분산된 용액을 포함하는 제1 코어 및 상기 금속 이온 흡착성 물질을 캡슐화하는 제1 생체 친화성 고분자 물질을 포함하는 용액을 포함하는 제1 셸을 포함하는 외부 자극 반응성 마이크로 캡슐이 제공된다.

[37] 이때, 상기 상기 금속 이온은 칼슘 이온, 칼륨 이온, 마그네슘 이온, 리튬 이온, 우라늄 이온, 코발트 이온, 팔라듐 이온, 니오븀 이온, 바나듐 이온, 납 이온, 수은 이온, 카드뮴 이온 및 구리 이온으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 1종 이상일 수 있다.

[38] 이때, 상기 금속 이온 흡착성 물질은 제거하고자 하는 금속 이온의 종류에 따라 선택될 수 있다.

[39] 이때, 상기 금속 이온이 칼슘 이온인 경우, 상기 금속 이온 흡착성 물질은 에틸렌-다이아민-테트라아세트산 (ethylene-diamine-tetraacetic acid, EDTA), 에틸렌 다이아민 (ethylene diamine, EDA), 시트르산, 글리신 또는 헥사메타인산나트륨 (sodium hexametaphosphate, HMP)일 수 있다.

[40] 이때, 상기 생체 친화성 물질은 폴리락트산, 폴리락타이드, 폴리락틱-코-글리콜산, 폴리락타이드-코-글리콜라이드(PLGA), 폴리포스파진, 폴리이미노카보네이트, 폴리포스포에스테르, 폴리안하이드라이드, 폴리오르쏘에스테르, 락트산과 카프로락톤의 공중합체, 폴리카프로락톤, 폴리하이드록시발레이트, 폴리하이드록시부티레이트, 폴리아미노산, 락트산과 아미노산의 공중합체, 파라핀 왁스, 코

코넛 왁스, 젤 왁스, 팜 왁스, 콩 왁스, 밀랍, 폴리도파민 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.

- [41] 이때, 상기 제1 코어는 형광물질을 추가로 포함할 수 있다.
- [42] 이때, 상기 외부 자극 반응성 마이크로 캡슐은 외부 자극에 의해 쉘이 깨지거나 분해될 수 있고, 상기 외부 자극은 화학적 자극, 생물학적 자극, 초음파 자극, 열 자극, 근적외선 자극, 전기 자극, 자성 자극 또는 광 자극일 수 있다.
- [43] 이때, 상기 코어에 자성나노 입자가 추가로 포함될 수 있다.
- [44] 이때, 상기 코어에 입자가 포함된 외부 자극 반응성 마이크로 캡슐은 자성에 의해 이동 가능한 것일 수 있다.
- [45] 이때, 상기 마이크로 캡슐 또는 외부 자극 반응성 마이크로 캡슐은 제2 활성 성분이 분산된 용액을 포함하는 제2 코어; 및 상기 제2 활성 성분을 캡슐화하는 제2 생체 친화성 고분자 물질을 포함하는 용액을 포함하는 제2 쉘을 추가로 포함할 수 있다.
- [46] 이때, 상기 제2 코어 및 제2 쉘은 상기 제1 코어 내부 또는 상기 제1 쉘 외부에 포함될 수 있다.
- [47] 이때, 제1 쉘 및/또는 제2 쉘의 외부 표면에 스텔스 기능성 물질 또는 약물 표적화 물질이 결합되거나 코팅될 수 있다.
- [48]
- [49] 본 발명의 또 다른 측면에 따르면, 전술한 마이크로 캡슐을 포함하는 약물 전달체가 제공된다.
- [50] 추가로, 전술한 외부 자극 반응성 마이크로 캡슐을 포함하는 마이크로 킬레이터 (micro-chelator)가 제공된다.
- [51] 이때, 마이크로 킬레이터는 의료용으로 사용될 수 있다.
- [52] 이때, 상기 마이크로 킬레이터는 결석증(lithiasis) 진단 또는 결석 제거용으로 사용될 수 있다.
- [53]
- [54] 본 발명의 또 다른 측면에 따르면, 전술한 외부 자극 반응성 마이크로 캡슐 또는 이를 포함하는 마이크로 킬레이터를 치료학적 유효량으로 이를 필요로 하는 개체에게 투여하는 것을 포함하는 결석 제거 방법이 제공된다.
- [55] 이때, 상기 개체는 신장, 요로, 위, 담낭, 침샘, 눈 또는 근육에 결석이 축적된 환자일 수 있다.
- [56] 추가로, 전술한 외부 자극 반응성 마이크로 캡슐 또는 이를 포함하는 마이크로 킬레이터를 치료학적 유효량으로 이를 필요로 하는 개체에게 투여하는 것을 포함하는 요로결석증 치료 방법이 제공된다.
- [57] 추가로, 전술한 외부 자극 반응성 마이크로 캡슐 또는 이를 포함하는 마이크로 킬레이터를 개체에 투여하는 것을 포함하는 결석증 진단 방법이 제공된다.
- [58]

- [59] 본 발명의 또 다른 측면에 따르면, 전술한 외부 자극 반응성 마이크로 캡슐 또는 이를 포함하는 마이크로 킬레이터를 포함하는, 결석증 진단 키트가 제공된다.

발명의 효과

- [60] 상기의 구성에 따라, 본 발명의 실시예에 따른 미세유체반응기는 전단력을 극대화하기 위한 X자 형태의 3차원 유체 경로로 구성되어 있어, 각 유체의 유속을 조절함으로써 캡슐의 코어 크기와 셸의 두께를 원하는 대로 조절할 수 있을 뿐만 아니라, 상기 미세유체반응기에 X자 형태의 3차원 유체 경로를 추가함으로써 2가지 이상의 활성 성분이 개별적으로 캡슐화된 균일한 입자 크기의 다층 마이크로 캡슐을 제조하는 것이 가능하다. 또한, 본 발명의 실시예에 따른 미세유체반응기를 통해 캡슐의 코어에 금속 이온 흡착성 물질이 포함된 외부 자극 반응성 마이크로 캡슐을 제조하여, 원하는 외부 조건 하에서만 금속 이온 흡착성 물질을 방출시킴으로써, 체내 중금속 또는 결석을 제거하거나, 해수 또는 폐수와 같은 수자원으로부터 금속 이온을 제거/회수하는 데에도 활용 가능하다.
- [61] 본 발명의 효과는 상기한 효과로 한정되는 것은 아니며, 본 발명의 상세한 설명 또는 청구범위에 기재된 발명의 구성으로부터 추론 가능한 모든 효과를 포함하는 것으로 이해되어야 한다.

도면의 간단한 설명

- [62] 도 1은 본 발명의 일 실시예에 따른 미세유체반응기를 이용하여 제조되는 마이크로 캡슐의 단면을 도시한 도면이다.
- [63] 도 2는 본 발명의 일 실시예에 따른 미세유체반응기의 외부와 내부를 함께 도시한 투명사시도이다.
- [64] 도 3은 본 발명의 일 실시예에 따른 미세유체반응기의 유로 구조를 설명하기 위하여 도시한 도면이다.
- [65] 도 4는 본 발명의 일 실시예에 따른 미세유체반응기의 유로 구조를 정면에서 바라본 도면이다.
- [66] 도 5는 본 발명의 일 실시예에 따른 미세유체반응기의 메인 채널의 유출구 측 일 영역을 확대하여 도시한 도면이다.
- [67] 도 6은 본 발명의 다른 실시예에 따른 미세유체반응기의 투명사시도 및 유로 구조를 함께 도시한 도면이다.
- [68] 도 7은 본 발명의 다른 실시예에 따른 미세유체반응기의 유로 구조를 정면에서 바라본 도면이다.
- [69] 도 8은 본 발명의 다른 실시예에 따른 미세유체반응기의 유로 구조를 측면에서 바라본 도면이다.
- [70] 도 9 및 도 10은 각각 본 발명의 여러 실시예에 따른 미세유체반응장치를 도시한 도면이다.
- [71] 도 11은 결석 모사체(CaOx)의 주사현미경 (SEM) 이미지 및 푸리에 변환 적외선 (FT-IR) 확인 결과를 나타낸 것이다.

- [72] 도 12a 내지 12e는 각 조건에 따른 금속 이온 흡착용 킬레이트 용액의 결석 모사체 (CaOx) Calcium oxalate, 10 mg) 제거율 분석 결과를 나타낸 것으로, 도 12a는 킬레이트 용액 종류에 따른 제거율 변화 (이온 흡착성 용액 양: 300 μ L, 이온 흡착성 용액 농도: 10 mM, 흡착 시간: 60 분), 도 12b는 금속 이온 흡착용 용액 HMP 및 EDTA에 대한 세포 생존도 분석 결과 (이온 흡착성 용액 농도: 10 mM, 흡착 시간: 30 분, 세포 수: 1.0×10^4 개), 도 12c는 이온 흡착성 용액 양에 따른 제거율 변화 (이온 흡착성 용액 종류: HMP, 이온 흡착성 용액 양: 0 내지 1000 μ L, 이온 흡착성 용액 농도: 10 mM, 흡착 시간: 30 분), 도 12d는 이온 흡착성 용액 농도에 따른 제거율 변화 (이온 흡착성 용액 종류: HMP, 이온 흡착성 용액 양: 300 μ L, 이온 흡착성 용액 농도: 1 내지 50 mM, 흡착 시간: 30 분), 도 12e는 흡착 시간에 따른 제거율 변화 (이온 흡착성 용액 종류: HMP, 이온 흡착성 용액 양: 300 μ L, 이온 흡착성 용액 농도: 10 mM, 흡착 시간: 1 내지 60 분)를 보여준다.
- [73] 도 13a 내지 13d는 외부 자극 반응성 마이크로 캡슐 제조 조건에 따른 세포 생존도 분석 결과를 나타낸 것으로, 도 13a는 금속 이온 흡착성 용액 HMP 농도에 따른 세포 생존도 (농도: 1 내지 50 mM, 노출 시간: 30분), 도 13b는 HMP 노출 시간에 따른 세포 생존도 (농도: 10 mM, 노출 시간: 0.02 내지 24 시간), 도 13c는 생체 친화성 고분자 물질 PLGA 농도에 따른 세포 생존도 (농도 0.05 내지 0.2 mg/mL, 노출 시간: 24시간), 도 13d는 외부 자극인 초음파 조사 시간에 따른 세포 생존도 (초음파 조사 시간: 10 내지 180초, 세포 수: 1.0×10^4 개)를 보여준다.
- [74] 도 14는 외부 자극 반응성 마이크로 캡슐 제조를 위한 미세유체반응장치의 개략도를 나타낸 것이다.
- [75] 도 15는 외부 자극 반응성 마이크로 캡슐 제조를 위한 전체 구성을 나타낸 것으로, 도 15의 a)는 전체 구성의 모식도, b)는 전체 구성의 실제 사진, c)는 3D 프린터 기반의 미세유체반응장치의 모식도, d)는 3D 프린터 기반의 미세유체반응장치의 실제 사진을 보여준다.
- [76] 도 16은 본 발명의 미세유체반응장치를 활용한 초음파 자극 반응성 마이크로 캡슐 (HMP/MNP@PLGA)의 제조 시, 주입되는 각 유체의 유속 변수에 따른 캡슐 크기를 분석한 것으로 (제1 유체: HMP, 제2 유체: PLGA, 제3 유체: PVA), 도 16의 a)는 제1 유체의 유속 조절에 따른 캡슐 크기 변화를 확인한 것이고 (제1 유체 + 제2 유체 유속의 합 = 115 μ L/분), b)는 제3 유체의 유속 조절에 따른 캡슐 크기 변화를 확인한 것이며 (제1 유체 + 제2 유체 유속의 합 = 115 μ L/분), c)는 최적의 유속 조건 (제1 유체 유속: 15 μ L/분, 제2 유체 유속: 10 μ L/분 및 제3 유체 유속: 1000 μ L/분)에서 제조된 마이크로 캡슐의 광학 현미경 사진을 나타낸 것이고 (좌: 백색 필터, 우: RFP 필터), d)는 HMP/MNP@PLGA 마이크로 캡슐의 전체 캡슐 직경 분포를 나타내는 히스토그램이다.

- [77] 도 17은 본 발명의 미세유체반응장치에서 각 유체의 유속을 조절하여 제조된 초음파 자극 반응성 마이크로 캡슐 (HMP/MNP@PLGA)의 외부 초음파 자극에 따른 금속 이온 흡착성 용액의 방출 실험 결과를 나타낸 것이다.
- [78] 도 18은 본 발명의 미세유체반응장치를 활용한 근적외선 자극 반응성 마이크로 캡슐 (HMP/MNP@WAX@Pdop)의 제조 시, 주입되는 각 유체의 유속 변수에 따른 캡슐 크기를 분석한 것으로 (제1 유체: 2차 증류수에 포함된 MNP 및 HMP, 제2 유체: 액화 팜 오일 및 제3 유체: 2차 증류수에 포함된 Pdop), 도 18의 a)는 제 1 유체의 유속 조절에 따른 캡슐 크기 변화를 확인한 것이고 (제1 유체 + 제2 유체 유속의 합 = 15.6 mL/시간), b)는 제3 유체의 유속 조절에 따른 캡슐 크기 변화를 확인한 것이며 (제1 유체 + 제2 유체 유속의 합 = 15.6 mL/시간), c)는 최적의 유속 조건 (제1 유체 유속: 10 mL/시간, 제2 유체 유속: 5.6 mL/시간 및 제3 유체 유속: 34 mL/시간)에서 제조된 마이크로 캡슐의 전체 캡슐 직경 분포를 나타내는 히스토그램이다.
- [79] 도 19는 본 발명의 미세유체반응장치를 활용하여, 초음파 자극 반응성 마이크로 캡슐 (HMP/MNP@PLGA) 및 근적외선 자극 반응성 마이크로 캡슐 (HMP/MNP@WAX@Pdop)의 제조 시, 주입되는 각 유체의 유속 변화에 따라 제조된 마이크로 캡슐의 형태를 관찰한 것으로, a)는 유속 조절에 따라 제조된 근적외선 자극성 마이크로 캡슐 (HMP/MNP@WAX@Pdop)의 광학현미경 사진이고, b)는 5분 동안 단일 미세유체반응장치 (단일 미세유체 칩) 내에서 제조된 마이크로 캡슐 (HMP/MNP@WAX@Pdop)의 이미지이고, c)는 유속 조절에 따라 제조된 초음파 자극성 마이크로 캡슐 (HMP/MNP@PLGA)의 광학현미경 사진이다.
- [80] 도 20은 본 발명의 미세유체반응장치에서 각 유체의 유속을 조절하여 제조된 근적외선 자극 반응성 마이크로 캡슐 (HMP/MNP@WAX@Pdop)의 외부 근적외선 자극에 따른 금속 이온 흡착성 용액의 방출 실험 결과를 나타낸 것이다.
- [81] 도 21은 자성에 의한 마이크로 캡슐의 움직임 테스트 결과를 나타낸 것으로, 도 20의 a)는 근적외선 자극 반응성 마이크로 캡슐의 자성에 의한 움직임, b)는 초음파 자극 반응성 마이크로 캡슐의 자성에 의한 움직임을 보여준다 (자성 세기 500 mT).
- [82] 도 22a는 AutoCAD로 Ψ 형 유체칩을 설계한 유체칩 제작, 3D 프린팅으로 고분자 몰드 제작, c) Ψ 형 유체칩의 PDMS 임프린팅(imprinting), 및 유체칩과 스테인리스 프레임 클램핑(clamping)을 보여준다.
- [83] 도 22b는 도 22a의 유체칩의 실제 이미지를 보여준다.
- [84] 도 22c는 결석 제거를 테스트하기 위한 유체칩의 [a-c] 영역의 현미경 이미지를 보여준다.
- [85] 도 23a 내지 23f는 자기 전달 및 킬레이팅 용액을 포함하는 마이크로 캡슐의 초음파 반응 방출을 통한 Ψ 형 유체칩에서 인공 결석(CaOx) 제거 실험 및 이의 결과를 나타낸 것으로, 도 23a는 유체칩의 개략도이고, 도 23b는 채널을 따라 다양한 위치 [a-c]에서 마이크로 캡슐의 자기 유도 전달을 시각화하기 위한 형광 현미경

이미지(삽입 스케일: 500 μm)를 나타낸다. 도 23c는 자기장이 있거나(iii-c) 자기장이 없는(ii-b) 경우의 전달 효율을 비교한 그래프이고, 도 23d는 캡슐화된 HMP 농도(10-100mM), 마이크로 캡슐 수(10-1000)의 함수로서의 제거 효율을 나타낸 그래프이다. 도 23e는 마이크로 캡슐(HMP 농도: 100mM, N: 500)의 전달 및 제거 사이클을 반복하여 1-7.5mm 크기 범위의 결석의 총 제거 효율을 나타낸 그래프이고, 도 23f는 마이크로 캡슐(HMP 농도: 100mM, N: 500)을 사용하여 반복 처리 사이클 후 결석(초기 크기: 5mm)의 변화에 대한 현미경 이미지를 나타낸 것으로, 형광 필터 사용 유무에 따른 관찰 결과를 보여준다(인서트 스케일: 500 μm). 녹색과 빨간색은 각각 FITC로 표시된 CaOx 결석과 빨간색 S-Rh. B 염료로 표시된 마이크로 캡슐을 나타낸다. 일반적으로 사이클 치료는 총 6.55분 동안 지속되었다(전달: 0.3분, 초음파(ultrasound, US) 조사: 1.35분 및 체류: 4.90분). 자석은 결석에서 약 8cm 떨어진 칩 하에 놓였다.

- [86] 도 24a는 ALS-FITC를 포함하는 마이크로 캡슐로 요로결석증을 잠재적으로 가시화한 것으로, FITC, ALS 및 FITC-ALS의 FTIR 분광학 결과를 보여준다.
- [87] 도 24b는 ALS-FITC 및 Fe_3O_4 를 포함하는 마이크로 캡슐의 현미경 이미지를 보여준다.
- [88] 도 25a는 ALS-FITC/ Fe_3O_4 를 포함하는 마이크로 캡슐로 칼슘 옥살레이트를 염색 가시화하는 과정을 보여준다.
- [89] 도 25b의 B는 칼슘 옥살레이트 결석의 현미경 형광 이미지이고, C는 ALS-FITC를 포함하는 마이크로 캡슐과 결석의 혼합상(mixed phase)의 현미경 형광 이미지이며, D는 US와 함께 마이크로 캡슐의 ALS-FITC에 의한 염색된 칼슘 옥살레이트 결석의 현미경 형광 이미지이다. 녹색은 ALS-FITC를 나타내고, 눈금 막대는 500 μm 이다.
- [90] 도 26a 내지 26d는 3D 프린팅된 몰드 및 원심분리에 의한 구형 칼슘 옥살레이트 결석의 제작을 나타낸 것으로, 도 26a는 구형 공동이 있는 3D 프린팅 몰드가 배치된 원추형 튜브의 실제 이미지이고, 도 26b는 원심분리 속도에 따른 칼슘 옥살레이트 결석의 밀도 조절을 나타낸 그래프이다. 도 26c는 최적화된 결석 밀도(2.07 g/cm^3)의 재현성을 나타낸 그래프이고, 도 26d는 상이한 구형 CaOx 결석 크기(1, 3, 5, 및 7.5 mm)를 갖는 최적화된 결석의 실제 이미지이다.
- [91] 도 27a 내지 27d는 자기 전달 및 마이크로 캡슐에 캡슐화된 킬레이트 용액의 US 반응성 방출을 통한 PDMS 기반 신장요로모방칩(PDMS-based kidney urinary flow-imitated chip)에서 인간 생체 내 생성 신장 결석(100% CaOx)의 제거 시험 결과를 나타낸 것으로, 도 27a는 신장요로모방칩의 모식도와 결석 제거 시험의 개념도이다. 도 27b는 [a] 요관, [b] 신우, [c] 주요 콩팥관 및 [d] 작은 콩팥관(인간 신장 결석 존재)으로 자기 유도 전달된 마이크로 캡슐의 캡처 이미지이다(인서트 크기: 2 mm). 도 27c는 결석 변화에 대한 현미경 이미지(초기 크기 범위: 5~7.5mm)(인서트 눈금: 2mm)이고, 도 27d는 마이크로 캡슐의 반복 처리 사이클

에 따른 제거 효율을 나타낸 그래프이다(HMP 농도: 100mM, N: 500). 일반적으로 1 사이클 처리는 총 7.25분(전달: 1분, US 조사: 1.35분, 체류: 4.90분)이 필요하였다. 자석은 결석에서 8cm 떨어진 칩 하에 놓였다.

[92] 도 28은 PDMS 기반 신장요로모방칩 제작의 개략도를 나타낸 것으로, A는 AutoCAD로 신장요로모방칩 설계, B는 3D 프린팅 고분자 몰드 제작, C 신장요로모방칩의 PDMS 임프린팅(imprinting), D는 제작된 PDMS 기반 신장요로모방칩의 실제 이미지를 보여준다.

[93] 도 29의 A는 인간 신장 결석을 이용한 마이크로 캡슐의 순차 자기 유도 운동, US 반응성 방출 및 인간 신장 결석을 이용한 마이크로 캡슐의 제거 시험에 대한 실험 설정의 실제 이미지이고, B는 자기 안내 이동을 위한 자석이 장착된 XY 스테이지를 보여준다.

[94] 도 30은 마이크로 캡슐의 US 반응성 방출 행동을 확인하기 위한 현미경 이미지이다. 마이크로 캡슐은 US(50 kHz)로 1.35분 이내에 완전히 방출되었다.

발명의 실시를 위한 최선의 형태

[95] 이하, 첨부한 도면을 참고로 하여 본 발명의 실시예에 대하여 본 발명이 속하는 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자가 용이하게 실시할 수 있도록 상세히 설명한다. 본 발명은 여러 가지 상이한 형태로 구현될 수 있으며 여기에서 설명하는 실시예에 한정되지 않는다. 본 발명을 명확하게 설명하기 위해서 도면에서 설명과 관계없는 부분은 생략하였으며, 명세서 전체를 통하여 동일 또는 유사한 구성요소에 대해서는 동일한 참조부호를 붙였다.

[96] 본 명세서 및 청구범위에 사용된 단어와 용어는 통상적이거나 사전적인 의미로 한정 해석되지 않고, 자신의 발명을 최선의 방법으로 설명하기 위해 발명자가 용어와 개념을 정의할 수 있는 원칙에 따라 본 발명의 기술적 사상에 부합하는 의미와 개념으로 해석되어야 한다.

[97] 본 명세서에서, "포함하다" 또는 "가지다" 등의 용어는 명세서 상에 기재된 특징, 숫자, 단계, 동작, 구성 요소, 부품 또는 이들을 조합한 것이 존재함을 지정하려는 것이지, 하나 또는 그 이상의 다른 특징들이나 숫자, 단계, 동작, 구성 요소, 부품 또는 이들을 조합한 것들의 존재 또는 부가 가능성을 미리 배제하지 않는 것으로 이해되어야 한다.

[98] 도 1은 본 발명의 일 실시예에 따른 미세유체반응기를 이용하여 제조되는 마이크로 캡슐의 단면을 도시한 도면이다. 도 2는 본 발명의 일 실시예에 따른 미세유체반응기의 외부와 내부를 함께 도시한 투명사시도이다. 도 3은 본 발명의 일 실시예에 따른 미세유체반응기의 유로 구조를 설명하기 위하여 도시한 도면이다. 도 4는 본 발명의 일 실시예에 따른 미세유체반응기의 유로 구조를 정면에서 바라본 도면이다. 도 5는 본 발명의 일 실시예에 따른 미세유체반응기의 메인 채널의 유출구 측 일 영역을 확대하여 도시한 도면이다.

- [99] 본 발명의 일 실시예에 따른 미세유체반응기(100)는 도 1에 도시된 바와 같이 중심부에 배치되는 코어(core)와, 상기 코어를 감싸는 하나 이상의 셸(shell)을 포함하는 구형의 마이크로 캡슐을 제조하기 위한 장치이다. 이때, 코어(2)는 치료를 위하여 체내 투입을 요하는 약물(용액)일 수 있으며, 셸(3,4)은 상기 약물이 체내의 목적하는 위치까지 안정적으로 이동할 수 있도록 외부로부터 코어(2)를 보호하기 위한 담지체일 수 있다.
- [100] 이때, 본 발명의 일 실시예에 따른 미세유체반응기(100)는 메인 채널(30) 외 제1 채널(40) 및 제2 채널(50)을 포함하는 유로 구조를 구비함으로써, 셸(3,4) 형성을 위한 용액을 효과적으로 공급할 수 있으면서도 부가 장비를 최소화할 수 있는데, 이하 이를 중심으로 설명하기로 한다.
- [101] 본 발명의 일 실시예에 따른 미세유체반응기(100)는 소정 부피를 가지며 내부에 유체가 유동할 수 있도록 유로(20)가 구비되는 하우징(10)을 포함한다.
- [102] 이때, 하우징(10)은 공지의 다양한 3D 프린팅 기술을 이용하여 형성될 수 있으며, 이를 통해 하우징(10)은 내측에 높은 수준의 정밀도를 갖춘 유로 구조를 용이하게 구현할 수 있다.
- [103] 이와 관련하여, 하우징(10)은 3D 프린팅 공정에 이용되는 다양한 재질을 포함하여 형성될 수 있다. 또한, 하우징(10)은 유체에 의한 화학적 부식 또는 물리적 침식에 대하여 견딜 수 있도록 내화학성 또는 내구성을 갖춘 재질로 형성될 수 있다. 구체적인 일례로서, 하우징(10)은 금속성 재질, 열경화성수지 또는 광경화수지 등으로 형성될 수 있다.
- [104] 다만, 3D 프린팅 기술을 통해 하우징(10)을 제작하는 것은 일 실시예에 불과하며, 하우징(10)은 이외에도 다양한 방식으로 형성될 수 있다. 예를 들어, 하우징(10)은 내측에 유로(20)의 일부에 대응되는 홈을 구비한 복수 개의 플레이트를 높이 방향을 따라 순차적으로 적층하여 형성될 수도 있다.
- [105] 이하, 하우징(10) 내부에 마련된 유로 구조에 대하여 설명하기로 한다. 이하의 설명에서 '유로(20)'란 하우징(10)의 내측에 마련되어 하우징(10)의 외부로부터 유입된 유체가 일방향을 따라 이동하도록 가이드하는 공간 구조를 전체적으로 지칭하며, '채널(30,40,50,60,70)'은 상기 유로의 일부를 부분적으로 지칭하는 것으로 해석되어야 한다.
- [106] 도 2를 참조하면, 하우징(10)은 제1 유로(20)를 포함할 수 있다.
- [107] 이때, 제1 유로(20)는 도 3에 도시된 바와 같이 그 부분으로서 메인 채널(30), 제1 채널(40) 및 제2 채널(50)을 포함할 수 있다.
- [108] 먼저, 메인 채널(30)은 양단부에 각각 유입구(31)와 유출구(32)를 구비하여 하우징을 관통하도록 형성될 수 있다. 일례로, 유입구(31)는 하우징(10)의 일측면에 형성될 수 있으며, 유출구(32)는 상기 일측면과 대향하는 타측면에 배치될 수 있다. 이를 통해 메인 채널(30)은 마이크로 캡슐(1) 중에서 코어(2)를 형성하는 제1 유체(A)가 외부로부터 유입된 후 후술될 제2 유체에 의하여 담지된 후 외부로 유출될 때까지의 전체적인 흐름을 가이드할 수 있다.

- [109] 보다 구체적으로, 메인 채널(30)의 유입구(31)를 통해 유입된 제1 유체(C)는 후술될 제1 채널(40) 및 제2 채널(50)을 통해 공급된 제2 유체(B)에 의해 캡슐화될 수 있다.(제1 유체(A)가 코어(2)가 되고, 제2 유체(B)가 셸(3)이 됨) 이처럼 캡슐화된 약물 담지체(1)는 메인 채널(30)의 유출구(32)를 통해 외부로 이동될 수 있다.
- [110] 달리 말하면, 메인 채널(30)을 따라 이동하는 유체는 제2 유체(B)의 공급시점 전후를 기준으로 구분될 수 있다. 즉, 메인 채널(30)의 유입구(31)로부터 제2 유체(B)의 공급 지점까지는 제1 유체(A)가 메인 채널(30)을 따라 이동되지만, 제2 유체(B)의 공급 지점 이후부터 유출구(32)까지는 담지된 상태의 약물 담지체(마이크로 캡슐(1))를 포함한 용액이 흐를 수 있다.
- [111] 다만 상술한 바와 같이 메인 채널(30)의 유입구(31)와 유출구(32)가 하우징(10)의 일측면에 노출된 형태로 형성되는 것은 일 실시예에 불과하며, 이와 달리 (도 6에 도시된 실시예와 같이) 메인 채널(30)의 유입구(31) 및 유출구(32)는 하우징(10)의 내측 영역에 배치됨으로써 외부에서 관찰이 불가능한 형태로 형성될 수도 있다. 이에 대해서는 후술하기로 한다.
- [112] 본 발명의 일 실시예에서, 메인 채널(30)의 일측부에는 제1 채널(40)이 연결될 수 있다. 이때, 제1 채널(40)은 메인 채널(30) 측으로 제2 유체(B)를 공급하기 위한 채널로서, 이러한 제2 유체(B)가 마이크로 캡슐(1)의 셸(3)로서 기능하여 제1 유체(A)를 담지할 수 있다.
- [113] 이때, 제2 유체(B)가 제1 유체(A)를 담지하기 위해서는 메인 채널(30) 내의 제1 유체(A)의 흐름을 단절할 수 있도록 제1 유체(A)에 대하여 전단력을 가할 수 있어야 한다. 이를 위해 제2 유체(B)는 후술될 제1 유체 공급수단(320)에 의해 제1 채널(40) 내에서 일정 크기 이상의 유속을 유지하도록 흐를 수 있다.
- [114] 도 4를 참조하면, 제1 채널(40)은 전술한 메인 채널(30)과 비교하여 다소 복잡한 구조를 가질 수 있다.
- [115] 보다 구체적으로, 제1 채널(40)은 크게 제2 유체(B)가 유입되는 유입부(41)와 복수의 지류(42a,42b)를 가지는 분기부(42)를 포함하여 형성될 수 있다.
- [116] 이때, 유입부(41)는 외부로부터 제2 유체(B)가 최초로 유입되는 통로로서 분기부(42)와 비교하여 하우징(10)의 외측에 보다 인접하여 배치될 수 있다.
- [117] 그리고, 분기부(42)는 상술한 유입부(41)와 메인 채널(30) 사이를 연결하는 부분으로서, 이를 위해 일단부는 유입부(41)와 연결되고, 타단부는 메인 채널(30)과 연결될 수 있다.
- [118] 한편, 분기부(42)는 유입부(41)의 단부로부터 동시에 분기되는 복수의 지류(42a,42b)를 포함할 수 있다. 그 결과 유입부(41)를 따라 흐르는 제2 유체(B)는 분기부(42)를 구성하는 복수의 지류(42a,42b)를 통해 동일한 유량으로 분배된 후 최종적으로 메인 채널(30)에 합류될 수 있다.
- [119] 예시적인 일례로서, 도 4를 참조하면, 분기부(42)는 서로 동일한 구조를 갖는 2개의 지류(42a,42b)를 포함할 수 있다. 이를 통해 복수의 지류에 대하여 각각 동일한 유량의 제2 유체(B)가 나뉘어 공급될 수 있다.

- [120] 이러한 지류(42a,42b)는 도면에 도시된 바와 같이 제1 기울기를 가지며 연장되는 제1 부분(43) 및 제1 기울기와 반대되는 방향으로 기울어진 제2 기울기를 가지며 연장되는 제2 부분(44)을 포함할 수 있으며, 제1 부분(43)과 제2 부분(44) 사이에는 일 방향으로 돌출된 형태의 변곡점(45)이 형성될 수 있다. 즉, 도 4에 도시된 분기부(42)의 2개의 지류는 전체적으로 마름모 형상을 형성할 수 있다.
- [121] 이에 대응하여, 메인 채널(30) 중에서 제1 채널(40)의 분기부(42)와 연결되는 부분의 단면은 도 4에 도시된 바와 같이 마름모 형상의 단면을 가질 수 있으며, 바람직하게는 (2개의 지류가 서로 직각을 형성하도록)정사각형 형상의 단면을 가질 수 있다. 이를 통해 메인 채널(30)을 중심으로 X자 형태로 배치된 4개의 지류(제1 채널(40)에 포함된 2개의 지류와, 후술될 제2 채널(50)에 포함된 2개의 지류)는 메인 채널(30)과 안정적인 연결될 수 있다.
- [122] 즉, 본 발명의 일 실시예에 따른 미세유체반응기(100)는 메인 채널(30)의 전체 영역에 대하여 둘레 방향을 따라 지류(42a,42b,52a,52b)를 배치시킬 수 있으며, 그 결과 지류(42a,42b,52a,52b)로부터 유입되는 제2 유체(B)가 메인 채널(30)의 제1 유체(A)에 작용하는 전단력을 극대화시킬 수 있다.
- [123] 또한 본 발명의 일 실시예에 따른 미세유체반응기(100)는 상기 복수의 지류(42a,42b,52a,52b)를 통해 메인 채널(30)의 전방향에 걸쳐 균일한 크기의 전단력을 가할 수 있으므로 마이크로 캡슐(1)을 구성하는 셸(3)의 두께를 균일하게 형성할 수도 있다.
- [124] 다만, 이상의 설명과 도면에서는 분기부(42)가 2개의 지류(42a,42b)를 갖는 것을 상정하여 설명하였으나, 본 발명이 이에 제한되는 것은 아님을 밝혀 둔다. 즉, 분기부(42)는 메인 채널(30) 측으로 공급되는 유체의 공급 통로를 보다 다양하게 구성하기 위하여 3개, 4개, 5개 또는 6개 등 다양한 개수의 지류를 포함할 수도 있다. 이 경우, 복수의 지류는 메인 채널(30)의 둘레 방향을 따라 동일한 각도로 이격되어 배치될 수 있다.
- [125] 관련하여, 제1 채널(40)의 지류의 개수가 N개일 경우, 메인 채널(30)의 단면은 2N개의 모서리를 가지는 정다각형으로 형성될 수 있다. 일례로, 제1 채널(40)이 3개의 지류를 가질 경우, 메인 채널(30)의 단면은 정육각형으로 형성되어 제1 채널(40) 및 제2 채널(50)에 포함된 6개의 지류가 모두 메인 채널(30)의 둘레 방향으로 따라 균형 있게 연결될 수 있다.
- [126] 한편, 본 발명의 일 실시예에 따른 미세유체반응기(100)는 위와 같이 분기부(42)를 가지는 제1 채널(40)을 구비함으로써, 단일한 개수의 제1 유체 공급수단(320)만으로도 복수의 지류를 통한 입체적인 유체의 공급이 가능하다.
- [127] 이와 달리 만약 메인 채널(30)에 연결되는 복수의 지류가 각각 독립적으로 존재하고, 이들 복수의 지류마다 각각 제1 유체 공급수단을 연결할 경우, (제1 채널(40)에서 유입부(41)가 생략된 구조의 경우) 복수개의 유체 공급수단(예를 들어, 시린지 펌프)이 필요하므로 장치의 비용이 증가하고, 장치가 비대화 될 수 있다.

- [128] 그리고, 본 발명의 일 실시예와 같이 단일한 제1 유체 공급수단(320) 만으로 제1 유체 공급을 제어할 경우, 복수의 지류에 대하여 각각 제1 유체 공급수단(320)을 연결하여 제어하는 경우와 비교하여 복수의 지류(42a,42b) 사이의 유체의 흐름을 보다 균일하게 제어할 수 있다. 왜냐하면, 본 발명과 같이 분기부(42)를 포함하는 경우, 각 지류(42a,42b)의 구조만 동일하게 형성하면 유체 역학적으로 동일한 환경이 조성됨에 따라 복수의 지류 사이의 흐름이 자연적으로 균일하게 형성되는 반면, 복수의 지류에 대하여 복수의 제1 유체 공급수단을 통해 유체의 공급을 제 각각 제어할 경우, 상기 복수의 제1 유체 공급수단 사이 불가피한 제어 오차에 따라 지류(42a,42b) 사이의 불균형이 발생될 수 있기 때문이다.
- [129] 본 발명의 일 실시예에서, 메인 채널(30)의 타측부에는 제1 채널(40)과 동일한 구조를 가지는 제2 채널(50)이 연결될 수 있다. 이때, 제2 채널(50)은 메인 채널(30) 중에서 제1 채널(40)이 연결되지 않은 맞은 편 영역에 대하여 제3 유체(C)를 공급하기 위한 통로로서, 제1 채널(40)과 마찬가지로 제1 유체(A)가 제2 유체(B)에 의해 담지되어 캡슐화되도록 하기 위해 메인 채널(30) 측으로 이동시킬 수 있다.
- [130] 이때, 도 4를 참조하면, 제2 채널(50)은 메인 채널(30)을 기준으로 제1 채널(40)과 대칭이 되도록 배치될 수 있다. 이를 통해 제1 채널(40)과 제2 채널(50)에 포함된 복수의 지류(42a,42b,52a,52b)는 메인 채널(30)에 대하여 어느 일 방향으로 편중됨이 없이 균일한 크기의 전단력을 인가할 수 있다.
- [131] 한편, 제2 채널(50)은 제1 채널(40)과 배치 위치면에서만 상이할 뿐, 그 외 구조 및 기능은 동일하거나 유사하므로 나머지 부분은 제1 채널(40)에 대한 설명으로 대체하기로 한다.
- [132] 도 5를 참조하면, 메인 채널(30)의 유출구(32) 측 단부에는 별도의 관 부재(90)가 삽입될 수 있다. 이때, 상기 관 부재(90)는 메인 채널(30)의 내경과 동일한 크기의 외경을 가짐으로써, 메인 채널(30)과 끼워 맞춤을 형성할 수 있다. 그리고, 관 부재(90)의 내경은 메인 채널(30)의 내경과 동일하게 형성될 수 있다.
- [133] 관련하여, 메인 채널(30)의 유출구 측 단부의 경우, 관 부재(90)가 끼워지는 부분에 대해서만 부분적으로 메인 채널(30)의 내경을 보다 크게 형성할 수 있다. 이것은 관 부재(90)가 끼워졌을 경우, 관 부재(90)의 내경과 이와 인접한 메인 채널(30)에 단차가 생기지 않고 매끈한 형태의 채널면을 제공하기 위한 것이다. 이를 통해 메인 채널(30)에 관 부재(90)가 삽관되더라도 메인 채널(30) 중에서 유체가 이동되는 단면 면적은 유출구(32)까지 동일하게 유지될 수 있다.
- [134] 한편, 상기 관 부재(90)는 내측에 친수성 표면을 갖는 메인 채널(30)을 형성하기 위하여 일례로 유리관으로 형성될 수 있다. 이를 통해 마이크로 캡슐(1)의 외측에 존재하는 제2 유체(B)와 하우스징(10)을 구성하는 재질 사이의 표면에너지에 의해 유체의 흐름에 장애가 발생하는 것을 방지할 수 있다.
- [135] 다시 도 3을 참조하면, 상술한 제1 유로(20)는 제1 채널(40) 및 제2 채널(50) 외에 추가적으로 제3 채널(60)과 제4 채널(70)을 더 포함할 수도 있다.

- [136] 이때, 제3 채널(60)과 제4 채널(70)은 도면에 도시된 바와 같이 제1 채널(40) 및 제2 채널(50)로부터 메인 채널(30)의 연장 방향을 따라 각각 나란하게 배치되어 메인 채널(30)의 측부에 연결될 수 있으며, 제1 채널(40) 및 제2 채널(50)과 동일한 구조로 형성될 수 있다.
- [137] 이때, 제3 채널(60)과 제4 채널(70)은 제1 채널(40) 및 제2 채널(50)과 유사하게 마이크로 캡슐(1)의 셸(4)을 형성하기 위한 것으로, 상술한 제2 유체(B)와 다른 제4 유체(D)를 메인 채널(30) 측으로 공급할 수 있다. 이를 통해 제1 유체(A)에 의해 형성된 셸(3) 외 추가적인 셸(4)을 형성하여 마이크로 캡슐(1)에 담지된 약물을 보다 안정적으로 보호할 수 있다.
- [138] 한편, 도면에는 제1 유로(20)가 제1 채널(40) 내지 제4 채널(70)을 가지는 것으로 도시되어 있으나, 본 발명의 유로 구조가 이에 한정되는 것은 아님을 밝혀 둔다. 즉, 설계자는 목적하는 셸(3)의 개수를 고려하여 메인 채널(30)을 연장 방향을 따라 추가적인 채널을 더 연결시킬 수도 있다. 만약 설계자가 N층 셸을 가지는 마이크로 캡슐(1)을 목적하는 경우, 메인 채널(30)에는 양측에 각각 N개의 채널이 배치되어 전체적으로 2N개의 채널이 연결될 수 있다.
- [139] 이하, 본 발명의 다른 실시예에 따른 미세유체반응기(200)에 대하여 설명하기로 한다.
- [140] 도 6은 본 발명의 다른 실시예에 따른 미세유체반응기의 투명사시도 및 유로 구조를 함께 도시한 도면이다. 도 7은 본 발명의 다른 실시예에 따른 미세유체반응기의 유로 구조를 정면에서 바라본 도면이다. 도 8은 본 발명의 다른 실시예에 따른 미세유체반응기의 유로 구조를 측면에서 바라본 도면이다.
- [141] 도 6을 참조하면, 본 발명의 다른 실시예에 따른 미세유체반응기(200)는 전술한 제1 유로(20) 외에 추가적으로 복수 개의 유로(20a 내지 20g)를 더 포함할 수 있다.
- [142] 이때, 추가되는 복수 개의 유로(20a 내지 20g)는 제1 유로(20)와 동일한 구조를 가지며, 제1 유로(20)와 동일한 원리에 의해 코어-셸 구조를 가지는 마이크로 캡슐(1)을 형성할 수 있다.
- [143] 이때, 제1 유로(20)를 포함한 복수 개의 유로는 도 7에 도시된 바와 같이 하우징(10)의 높이 방향을 따라 나란하게 배치될 수 있다. 그러나, 복수 개의 유로는 이외에도 예를 들면, 하우징(10)의 폭 방향으로 나란하게 배치되는 것과 같이 하우징(10) 내에서 다양한 방식으로 배치될 수 있다. 이 경우, 제1 유로(20)를 포함한 복수 개의 유로(20,20a 내지 20g)는 서로 간의 직접적인 유체의 유출입이 없도록 병렬로 연결될 수 있다.
- [144] 본 발명의 일 실시예에서, 도 8을 참조하면, 하우징(10)의 내부에는 복수 개의 유로(20,20a 내지 20g)에 대하여 제1 유체를 공급하기 위하여 제1 공급 유로(210)가 형성될 수 있다.
- [145] 이때, 제1 공급 유로(210)는 복수 개의 연결부를 구비하여 도면에 도시된 바와 같이 복수 개의 유로에 각각 포함된 복수 개의 메인 채널(30)의 일단부와 모두 연

- 결될 수 있다. 이를 통해 제1 공급 유로(210)는 복수 개의 메인 채널(30) 측으로 제1 유체를 통합적으로 공급할 수 있다. 이때 제1 공급 유로(210)가 시작되는 영역 측 단부에는 단일한 제1 유체 공급수단(310)이 연결되어 다량의 제1 유체를 하우징(10) 측으로 통합적으로 공급함으로써 부가 설비의 필요를 최소화할 수 있다.
- [146] 다시 도 7을 참조하면, 하우징(10)의 내부에는 상술한 제1 공급 유로(210)와 유사하게, 복수 개의 유로(20,20a 내지 20g)에 마련된 복수 개의 제1 채널(40) 및 제2 채널(50)의 일단부와 모두 연결되는 제2 공급 유로(220) 및 제3 공급 유로(230)가 형성될 수 있다.
- [147] 이때, 제2 공급 유로(220)와 제3 공급 유로(230)는 각각 제1 채널(40) 및 제2 채널(50) 측으로 웰(3)을 형성하기 위한 제2 유체(B)와 제3 유체(C)를 각각 공급할 수 있다. 제2 공급 유로(220) 및 제3 공급 유로(230)에 의한 제2 유체(B) 및 제3 유체(C)의 공급은 제1 공급 유로(210)와 동일하거나 유사한 매커니즘에 기초하는 바 이에 대한 중복된 설명은 생략하기로 한다.
- [148] 한편, 하우징(10)의 내측 다른 일부에는 복수 개의 메인 채널의 타단부와 모두 연결되어 복수 개의 메인 채널(30)로부터 유출되는 유체를 취합하는 취합 유로(240)가 형성될 수 있다. 이러한 취합 유로(240) 역시 유체를 분배하는 것이 아니라 취합한다는 점에서 기능상 차이가 있을 뿐, 전술한 제1 공급 유로(210)와 대동소이한 구조를 가지도록 형성될 수 있다.
- [149] 상술한 본 발명의 다른 실시예에 따른 미세유체반응기(100)에서, 제1 공급 유로(210), 제2 공급 유로(220), 제3 공급 유로(230) 및 취합 유로(240)는 육면체 형상의 하우징(10)에 구비된 4개의 측면을 따라 배치될 수 있다. 이때, 제1 공급 유로(210)와 취합 유로(240)는 서로 대향하는 면 측에 배치될 수 있고, 제2 공급 유로(220)와 제3 공급 유로(230)도 서로 대향하는 면 측에 배치될 수 있다. 이를 통해 육면체 형상의 하우징(10)에 구비된 공간을 충분히 활용하여 다수의 유로를 공간 효율적으로 배치시킬 수 있다.
- [150] 도 9 및 도 10은 각각 본 발명의 여러 실시예에 따른 미세유체반응장치를 도시한 도면이다.
- [151] 본 발명의 일 실시예에 따른 미세유체반응장치(300)는 전술한 본 발명의 여러 실시예에 따른 미세유체반응기(100,200)와 제1 공급수단(310), 제2 공급수단(320) 및 제3 공급수단(330)을 포함할 수 있다.
- [152] 이때, 미세유체반응기(100,200)는 소정 부피를 가지는 하우징(10)에 메인 채널(30), 제1 채널(40) 및 제2 채널(50)을 포함하는 제1 유로(20)가 형성될 수 있다.
- [153] 그리고, 제1 공급수단(310) 내지 제3 공급수단(330)은 유체의 유속 및 압력을 조절하여 일방향으로 공급할 수 있는 공지의 유체 펌프로서, 일례로 시린지 펌프와 같은 정밀한 장비로 이루어질 수 있다. 다만, 제1 공급수단(310) 내지 제3 공급수단(330)의 적용이 시린지 펌프로 제한되는 것은 아니며, 공지의 다양한 유체 펌프가 적용될 수 있음을 밝혀 둔다.

- [154] 이때, 제1 공급수단(310)은 메인 채널(30)의 일단부에 연결되어 제1 유체(A)를 메인 채널(30) 측으로 공급할 수 있다. 만약 하우징(10) 내 복수 개의 메인 채널(30)이 형성된 경우, 제1 공급수단(310)은 상술한 제1 공급 유로(210)의 단부 측에 연결되어 제1 유체(A)를 공급할 수 있다.
- [155] 이와 유사하게, 제2 공급수단(320) 및 제3 공급수단(330)은 도 9에 도시된 바와 같이 각각 제1 채널(40)의 유입부(41) 및 제2 채널(50)의 유입부(41)에 연결되어 제2 유체(B)와 제3 유체(C)를 메인 채널(30) 측으로 공급할 수 있다. 마찬가지로 하우징(10) 내에 복수 개의 제1 채널(40) 및 제2 채널(50)이 형성된 경우, 제2 공급수단(320) 및 제3 공급수단(330)은 제2 공급 유로(220) 및 제3 공급 유로(230)를 매개로 하여 제2 유체(B)와 제3 유체(C)를 공급할 수 있다.
- [156] 한편, 이와 달리 본 발명의 다른 실시예에 따른 미세유체반응장치(300')의 경우, 도 10에 도시된 바와 같이 단일한 제2 공급수단(320)만으로 제1 채널(40) 및 제2 채널(50) 측으로 동시에 제2 유체(B)와 제3 유체(C)를 공급할 수도 있다. 이 경우, 장치의 운용에 필요로 하는 공급수단의 소요 개수를 최소화할 수 있으며, 별도 공급수단을 운용할 경우 발생될 수 있는 제1 채널(40)과 제2 채널(50) 사이의 비대칭성도 방지할 수 있는 장점이 있다.
- [157]
- [158] 본 발명의 다른 측면은 전술한 미세유체반응기 또는 미세유체반응장치를 이용하여 수행되는 마이크로 캡슐의 제조방법에 관한 것이다.
- [159] 본 발명의 제조방법에 의해 제조되는 마이크로 캡슐은 상기 미세유체반응기 또는 미세유체반응장치의 제1 유체, 제2 유체 및 제3 유체의 유속을 조절하여 코어의 크기 및 셸의 두께를 조절할 수 있다.
- [160] 이때, 상기 제1 유체는 캡슐의 코어를 형성하는, 활성 성분이 분산된 용액일 수 있고; 상기 제2 유체는 캡슐의 셸을 형성하는, 생체 친화성 고분자 물질을 포함하는 용액일 수 있으며; 상기 제3 유체는 상기 활성 성분을 상기 생체 친화성 고분자 물질에 담지시키기 위한 수용성 고분자 화합물을 포함하는 용액일 수 있으나, 이로 제한되지 않는다.
- [161]
- [162] 본 발명의 또 다른 측면은 전술한 제조방법으로 제조되고, 제1 활성 성분이 분산된 용액을 포함하는 제1 코어; 및 상기 제1 활성 성분을 캡슐화하는 제1 생체 친화성 고분자 물질의 용액을 포함하는 제1 셸;을 포함하는 마이크로 캡슐에 관한 것이다.
- [163] 본 발명의 마이크로 캡슐에 있어서, 상기 제1 활성 성분은 목적에 따라 특정 질환을 치료하기 위한 약물, 금속 이온을 흡착/제거하기 위한 금속 이온 흡착용 킬레이터 등을 사용할 수 있으나, 이로 제한되지 않는다.
- [164] 본 발명의 마이크로 캡슐에 있어서, 상기 제1 셸은 상기 제1 활성 성분을 캡슐화하기에 적합한 물질이라면 제한 없이 사용될 수 있다.

- [165] 본 발명에 따른 마이크로 캡슐은 제1 활성 성분과 제1 셸에 사용하는 물질에 따라, 특정 외부 조건 하에서만 상기 제1 활성 성분을 외부로 방출하는 외부 자극 반응성 마이크로 캡슐로 제조될 수 있다.
- [166] 이에 따라, 본 발명의 일 실시예에 따른 마이크로 캡슐은 전술한 제조방법으로 제조되고, 금속 이온 흡착성 물질이 분산된 용액을 포함하는 제1 코어; 및 상기 금속 이온 흡착성 물질을 캡슐화하는 제1 생체 친화성 고분자 물질이 용해된 용액을 포함하는 제1 셸;을 포함하는 외부 자극 반응성 마이크로 캡슐로 제조될 수 있다.
- [167] 본 발명의 외부 자극 반응성 마이크로 캡슐에 있어서, 상기 금속 이온은 칼슘 이온, 칼륨 이온, 마그네슘 이온, 리튬 이온, 우라늄 이온, 코발트 이온, 팔라듐 이온, 니오븀 이온, 바나듐 이온, 납 이온, 수은 이온, 카드뮴 이온 및 구리 이온으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 1종 이상일 수 있으나, 이로 제한되지 않는다.
- [168] 이때, 상기 외부 자극 반응성 마이크로 캡슐 제조에 사용되는 금속 이온 흡착성 물질은 표면의 물리/화학적 상호작용에 의해 금속 이온을 흡착시키는 활성탄, 알루미나, 실리카겔, 제올라이트와 같은 다공성 무기질 흡착제; 또는 금속 이온과 배위 결합, 즉, 킬레이트 결합을 이용한 유기계 흡착제 등을 사용할 수 있으나, 이로 제한되지 않으며, 제거하고자 하는 금속 이온의 종류에 따라 통상의 기술자가 적절하게 선택하여 사용할 수 있다.
- [169] 예를 들어, 상기 금속 이온 흡착용 킬레이트 물질은 에틸렌-다이아민-테트라아세트산 (ethylene-diamine-tetraacetic acid, EDTA), 에틸렌 다이아민 (ethylene diamine, EDA), 시트르산, 글리신, 헥사메타인산나트륨 (sodium hexametaphosphate, HMP) 또는 알렌드로네이트 (Alendronate)일 수 있으나, 이로 제한되지 않는다.
- [170] 본 발명의 마이크로 캡슐에 있어서, 상기 제1 코어에는 마이크로 캡슐을 육안으로 관찰할 수 있도록 형광물질이 추가로 포함될 수 있다. 예를 들어, 상기 형광물질은 플루오레세인 이소티오시아네이트 (fluorescence isothiocyanate, FITC), 로다민 6G 이소티오시아네이트, Cy3(Cyanine 3), Cy5 (Cyanine 5), 알렉사플루오르 (Alexa Fluor) 405, 알렉사플루오르 430, 알렉사플루오르 488, 알렉사플루오르 532, 알렉사플루오르 546, 알렉사플루오르 555, 알렉사플루오르 568, 알렉사플루오르 594, 알렉사플루오르 633, 알렉사플루오르 647, 알렉사플루오르 660, 알렉사플루오르 680 및 알렉사플루오르 700으로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나 이상일 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.
- [171] 본 발명의 구체적인 일 실시예에 있어서, 상기 형광물질로 FITC를 사용하는 경우, 결석에 선택적으로 결합하는 특성으로 인해 결석증을 진단하는 데 보다 효과적으로 사용될 수 있다. 바람직하게는, 금속 이온 흡착용 킬레이트 물질로 알렌드로네이트, 형광물질로 FITC를 사용하여 결석증 진단용 마이크로 캡슐을 제조할 수 있다.

- [172] 본 발명의 마이크로 캡슐에 있어서, 상기 제1 생체 친화성 고분자 물질은 폴리락트산, 폴리락타이드, 폴리락틱-코-글리콜산, 폴리락타이드-코-글리콜라이드 (PLGA), 폴리포스파진, 폴리이미노카보네이트, 폴리포스포에스테르, 폴리안하이드라이드, 폴리오르쏘에스테르, 락트산과 카프로락톤의 공중합체, 폴리카프로락톤, 폴리하이드록시발레이트, 폴리하이드록시부티레이트, 폴리아미노산, 락트산과 아미노산의 공중합체, 파라핀 왁스, 코코넛 왁스, 젤 왁스, 팜 왁스, 콩 왁스, 밀랍, 폴리도파민 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있으나, 상기 제1 활성 성분을 캡슐화하기 위한 용도로 적절하다고 공지된 모든 생체 친화성 고분자 물질을 제한 없이 사용할 수 있다.
- [173] 본 발명의 외부 자극 반응성 마이크로 캡슐은 외부 자극에 의해 셸이 깨지거나 분해될 수 있고, 이때, 상기 외부 자극은 화학적 자극, 생물학적 자극, 초음파 자극, 열 자극, 근적외선 자극, 전기 자극, 자성 자극 또는 광 자극일 수 있다.
- [174] 예를 들어, 상기 화학적 자극은 셸 벽에 대한 pH 매개 변화, 가교 결합의 화학적 절단을 통한 셸 벽의 붕괴, 셸 벽의 축발된 해중합 (depolymerization) 및 셸 벽 스위칭 반응 (switching reaction)을 포함할 수 있으나, 이로 제한되지 않는다.
- [175] 용액의 pH 변화, 특히 pH 감소는 다양한 메커니즘을 통해 셸 벽의 파괴를 유발할 수 있다. 산 첨가는 다양한 메커니즘을 통해 셸 벽의 분해를 유발할 수 있다. 양성자의 추가는 셸 벽에서 폴리머의 가교 결합을 분해하거나, 셸 벽에서 이온 또는 수소 결합을 파괴하거나, 셸 벽에 나노기공 (nanopore)을 생성하여 내부 내용물이 외부로 방출되도록 할 수 있다. 일부 실시예에서, 마이크로 캡슐은 케탈과 같은 산분해성 화학적 가교 결합제를 포함한다. pH의 감소, 특히 5 미만의 pH로의 감소는 케탈이 케톤 및 2개의 알코올로 전환되도록 유도하고 마이크로 캡슐의 파괴를 촉진할 수 있다. 다른 실시예에서, 마이크로 캡슐은 pH 민감성인 하나 이상의 고분자 전해질(예를 들어, PAA, PAAm, PSS 등)을 포함할 수 있다. pH의 감소는 이러한 마이크로 캡슐의 이온 결합 또는 수소 결합 상호작용을 방해하거나 그 안에 나노기공을 생성할 수 있다. 일부 경우에, 고분자 전해질을 포함하는 마이크로 캡슐은 pH 변화에 따라 팽창 및 수축하는 하전된 젤 기반 코어를 포함한다.
- [176] 마이크로 캡슐 내의 가교 결합제(예를 들어, 이황화 결합)의 제거는 또한 다수의 메커니즘을 통해 달성될 수 있다. 일부 실시예에서, 셸 벽의 중합체 성분의 산화, 환원 또는 기타 화학적 변화를 유도하는 다양한 화학물질을 마이크로 캡슐 용액에 첨가할 수 있다. 어떤 경우에는, 베타-머캅토에탄올, 디티오프레이톨 (DTT) 또는 2-트리스(2-카르복시에틸)포스핀(TCEP)과 같은 환원제를 첨가하여 마이크로 캡슐 셸 벽의 이황화 결합이 파괴되도록 한다. 또한, 효소를 첨가하여 마이크로 캡슐 내의 펩티드 결합을 절단할 수 있으며, 이에 의해 셸 벽 가교 결합의 절단을 일으킬 수 있다.
- [177] 또한, 해중합을 이용하여 마이크로 캡슐을 파괴할 수 있다. 화학 트리거가 첨가되어 보호 헤드기(head group)의 제거를 용이하게 할 수 있다. 예를 들어, 트리거

는 중합체 내의 카보네이트 에스테르 또는 카바메이트의 헤드기의 제거를 유발하고, 이것은 차례로 해중합 및 캡슐 내로부터 코어 물질의 방출을 유발할 수 있다.

- [178] 셀 벽 스위칭 반응은 셀 벽의 다공성에 대한 임의의 구조적 변화에 기인될 수 있다. 셀의 다공성은, 예를 들어 아조 염료 또는 비올로겐 유도체의 첨가로 변경될 수 있다. 에너지(예를 들어, 전기, 빛)의 첨가 또한 다공성의 변화를 자극할 수 있다.
- [179] 또 다른 예로, 화학적 트리거는 삼투성 트리거를 포함할 수 있으며, 이에 의해 마이크로 캡슐 용액의 이온 또는 용질 농도의 변화가 캡슐의 팽창을 유도한다. 팽창은 내부 압력의 상승을 유발할 수 있어 캡슐이 파열하여 그 내용물을 방출한다.
- [180] 다양한 자극을 통한 마이크로 캡슐에 벌크(bulk) 또는 물리적 변화는 또한 캡슐이 시약을 방출하도록 설계하는 데 많은 장점을 제공한다는 것도 당업계에 공지되어 있다. 벌크 또는 물리적 변화는 캡슐 파열이 자극에 의해 유도되는 기계물리적 힘의 결과라는 거시적 규모로 발생한다. 상기 과정은 압력 유도된 파열, 셀 벽의 용융 또는 셀 벽의 다공도의 변화를 포함할 수 있으나, 이에 제한되지는 않는다.
- [181] 또한, 생물학적 자극이 마이크로 캡슐의 파괴 또는 분해를 유발하는 데 사용될 수 있다. 일반적으로, 생물학적 트리거는 화학적 트리거와 유사하지만, 많은 예시에서 생분자 또는 생물계에서 흔히 발견되는 분자, 예를 들어 효소, 펩티드, 당류, 지방산, 핵산 등이 사용된다. 예를 들어, 마이크로 캡슐은 특정 프로테아제에 의한 절단에 민감한 펩타이드 가교 결합을 갖는 중합체를 포함할 수 있다. 또 다른 예로, 마이크로 캡슐은 셀룰로스를 포함하는 셀 벽을 포함한다. 가수분해 효소 키토산의 첨가는 셀룰로스 결합의 절단, 셀 벽의 해중합 및 내부 내용물의 방출을 위한 생물 트리거로서 역할을 한다.
- [182] 또한, 마이크로 캡슐은 초음파 자극 적용 시 코어 물질을 방출하도록 유도될 수 있다. 초음파는 인간 조직에 낮은 부작용 효과 때문에 의료용으로 여러 질병의 진단이나 치료에 활용된다. FDA 인가된 여러 가지 초음파기기들이 이용되고 있으며, 초음파를 시험관 내 (*in vitro*) 및 생체 내 (*in vivo*)에서 캡슐화된 약제들의 방출에 원격 제어 수단으로 사용할 수 있다. 방출을 유발하는 초음파의 효과는 20 kHz 이상의 주파수로 초음파 진동 하에서 액체의 음향 공동화 때문에 일어난다. 캡슐들이 초음파에 노출되면 캡슐 벽의 형태가 변형되며 캡슐막이 파괴되어 담지된 약물이 방출될 수 있다.
- [183] 또한, 마이크로 캡슐은 열 자극 적용 시 코어 물질을 방출하도록 유도될 수 있다. 온도 변화는 마이크로 캡슐의 다양한 변화를 일으킬 수 있다. 열 변화는 셀 벽이 붕괴하도록 마이크로 캡슐의 용융을 일으킬 수 있다. 다른 경우에, 열은 캡슐이 파열하거나 폭발하도록 캡슐의 내부 구성성분의 내부 압력을 증가시킬 수 있다. 또 다른 예로, 열은 캡슐을 수축 탈수된 상태로 변형시킬 수 있다. 또한, 열은

마이크로 캡슐 쉘 내에 열 민감성 중합체에 작용하여 마이크로 캡슐의 파괴를 일으킬 수 있다.

- [184] 일 실시예에서, 마이크로 캡슐은 하나 이상의 유화된 활성 성분 입자를 캡슐화하는 열민감성 하이드로겔 쉘을 포함한다. 예를 들어, 35 °C보다 높은 열 적용 시, 외부 쉘 벽의 하이드로겔 물질은 수축한다. 쉘의 갑작스런 수축은 캡슐을 파열시키고 캡슐 내부의 시약이 마이크로겔 내 시료 제조 용액으로 분출되도록 한다.
- [185] 일부 경우에, 쉘 벽은 상이한 열 민감성을 갖는 2블록 중합체 또는 2개의 중합체 혼합물을 포함할 수 있다. 하나의 중합체는 열 적용 후 특히 수축하지만, 다른 하나의 중합체는 더 높은 열 안정성을 갖는다. 열이 상기 쉘 벽에 적용될 때, 열 민감 중합체는 수축하지만 다른 중합체는 그대로 남아 있어 구멍의 형성을 유발할 수 있다. 또 다른 경우에, 쉘 벽은 자성 나노입자를 포함할 수 있다. 자기장에 노출은 열 생성을 유발할 수 있어서 마이크로 캡슐의 파열을 일으킨다.
- [186] 자성 나노입자를 마이크로 캡슐의 쉘 벽에 혼재시키면 어레이 내 입자를 안내할 수 있을 뿐 아니라, 캡슐의 파열을 유발하도록 할 수 있다. 일 실시예에서, 캡슐을 포함하는 고분자 전해질에 Fe_3O_4 나노입자를 포함시키면 진동하는 자기장 자극 존재 시 파열을 유발한다.
- [187] 또한, 마이크로 캡슐은 전기 자극의 결과로 파열되거나 분해될 수 있다. 전술된 자성 입자와 비슷하게, 전기 민감성 입자는 캡슐 파열의 유발 및 전기장, 전기 전도도 또는 산화환원 반응 내 정렬과 같은 다른 기능을 가능하게 할 수 있다. 일 실시예에서, 전기 민감성 물질을 포함하는 마이크로 캡슐은 전기장에서 정렬되어 내부 코어 물질의 방출이 조절될 수 있다. 다른 실시예에서, 전기장은 다공도를 증가시킬 수 있는 쉘 벽 자체 내 산화환원 반응을 유발할 수 있다.
- [188] 또한, 광 자극은 마이크로 캡슐을 파괴시키는데 이용될 수 있다. 여러 가지 광 자극이 가능하며 특정 파장 범위의 광자를 흡수할 수 있는 나노입자 및 발색단과 같은 다양한 분자를 사용하는 시스템을 포함할 수 있다. 예를 들어, 산화금속 코팅이 캡슐 트리거로서 이용될 수 있다. $\text{SiO}_2/\text{TiO}_2$ 로 코팅된 고분자 전해질 캡슐에 UV 조사하면 캡슐 벽의 붕괴를 일으킬 수 있다. 또 다른 실시예에서, 아조벤젠기와 같은 광 전환성 물질이 쉘 벽에 포함될 수 있다. UV 또는 가시광선 적용 시, 상기와 같은 화학물질은 광자를 흡수할 때 가역적인시스-트랜스 이성질체화를 겪는다. 상기 측면에서, 광 스위치의 포함은 결과적으로 광 트리거 적용시 쉘 벽이 붕괴되거나 더 높은 다공성을 갖도록 할 수 있다.
- [189] 본 발명의 마이크로 캡슐에 있어서, 상기 제1 코어에는 자성 나노 입자가 추가로 포함될 수 있다. 상기 제1 코어에 자성 나노 입자가 포함된 마이크로 캡슐은 자성에 의해 이동이 가능하며, 이에 따라 마이크로 캡슐은 원하는 위치로 이동시킬 수 있다.
- [190] 본 발명의 일 실시예에 따른 마이크로 캡슐은 상기 마이크로 캡슐의 제1 코어 내부 또는 제1 쉘 외부에, 제2 활성 성분이 분산된 용액을 포함하는 제2 코어 및

상기 제2 활성 성분을 캡슐화하는 제2 생체 친화성 물질을 포함하는 용액을 포함하는 제2 셸을 추가로 포함하는 다층 구조일 수 있다.

- [191] 이때, 제1 및 제2 활성 성분은 목적에 따라 동일하거나, 서로 상이한 물질을 사용할 수 있으며, 제1 및 제2 생체 친화성 물질에 의해 각각 개별적으로 캡슐화될 수 있다. 마찬가지로, 상기 제1 및 제2 활성 성분에 따라, 상기 제1 및 제2 생체 친화성 물질은 동일하거나, 서로 상이한 물질을 사용할 수 있다.
- [192] 또한, 목적에 따라, 본 발명의 마이크로 캡슐은 3종 이상의 활성 성분을 각각 개별적으로 캡슐화하기 위한 형태로 제조될 수 있으며, 이를 위해 제 n 활성 성분 및 이를 캡슐화하기 위한 제 n 생체 친화성 고분자 물질을 추가로 포함할 수 있다.
- [193] 본 발명의 마이크로 캡슐에 있어서, 상기 제1 셸 및/또는 제2 셸의 외부 표면에 스텔스 물질 또는 약물 표적화 물질이 결합되거나 코팅될 수 있다.
- [194]
- [195] 본 발명의 또 다른 측면은 전술한 마이크로 캡슐을 포함하는 약물 전달체에 관한 것이다.
- [196] 본 발명의 일 실시예에 따른 약물 전달체는 캡슐의 코어에 금속 이온 흡착용 킬레이트 물질이 분산된 용액이 캡슐화된 외부 자극 반응성 마이크로 캡슐을 포함하는 마이크로 킬레이터 (micro-chelator)일 수 있다.
- [197] 본 발명의 마이크로 킬레이터는 체내 금속 이온을 흡착 및 제거하기 위한 의료용으로 사용될 수 있으며, 구체적으로, 체내 다양한 조직 또는 기관, 예를 들어, 신장, 요로, 위, 담낭, 침샘, 눈 또는 근육 등에 축적된 결석 제거용으로 사용될 수 있으나, 이로 제한되지 않는다.
- [198] 본 발명의 마이크로 킬레이터는 또한 결석증을 진단하기 위한 용도로 사용될 수 있다.
- [199]
- [200] 본 발명의 또 다른 측면은 전술한 마이크로 캡슐 또는 이를 포함하는 약물 전달체를 이용한 결석 제거 방법 및 결석증 진단 방법을 제공한다.
- [201] 본 발명의 일 실시예에 따른 결석 제거 방법 및 결석증 진단 방법은 시험관 내 (*in vitro*) 및/또는 생체 내 (*in vivo*)에 적용가능하며, 생체 내 (*in vivo*)에 적용되는 경우 결석 환자를 치료하거나 결석증이 의심되는 개체를 진단하기 위한 것일 수 있다.
- [202] 따라서, 본 발명의 바람직한 일 실시예에 따른 결석 제거 방법은 전술한 마이크로 캡슐 또는 이를 포함하는 약물 전달체를 치료학적 유효량으로 이를 필요로 하는 개체(환자)에게 투여하는 것을 포함하는 결석 제거 방법일 수 있다.
- [203] 본 발명의 결석 제거 방법에 있어서, 상기 개체(환자)는 신장, 요로, 위, 담낭, 침샘, 눈 또는 근육에 결석이 축적된 환자일 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [204] 본 발명의 바람직한 다른 일 실시예에 따른 결석 제거 방법은 전술한 마이크로 캡슐 또는 이를 포함하는 약물 전달체를 치료학적 유효량으로 이를 필요로 하는 개체에게 투여하는 것을 포함하는 요로결석증 치료 방법일 수 있다.

- [205] 본 발명의 바람직한 일 실시예에 따른 결석증 진단 방법은 전술한 마이크로 캡슐 또는 이를 포함하는 약물 전달체를 개체(예를 들어, 결석증이 의심되는 개체)에게 투여하는 것을 포함하는 결석증 진단 방법일 수 있다.
- [206] 본 발명의 바람직한 일 실시예에 따르면, 금속 이온 흡착용 킬레이트 물질로 알렌드로네이트, 형광물질로 FITC를 사용하여 마이크로 캡슐을 제조하는 경우, 형광물질의 발광 특성으로 인해 진단 결과를 육안으로 관찰할 수 있을 뿐만 아니라, FITC가 결석에 선택적으로 결합하기 때문에, 결석증을 보다 효과적으로 진단할 수 있다.
- [207] 본 발명의 결석 제거 방법, 요로결석증 치료 방법 및 결석증 진단 방법에 있어서, 상기 마이크로 캡슐은 캡슐의 코어에 금속 이온 흡착용 킬레이트 물질이 분산된 용액이 캡슐화된 외부 자극 반응성 마이크로 캡슐일 수 있고, 상기 약물 전달체는 상기 외부 자극 반응성 마이크로 캡슐을 포함하는 마이크로 킬레이터(micro-chelator)일 수 있다.
- [208] 본 발명에 있어서, 상기 결석증은 요로결석, 신장결석, 요관 결석(Ureteral stone) 등을 포함하나, 이에 한정되지 않으며, 체내에 결석이 축적되어 발생하는 다양한 결석 관련 질환을 포함할 수 있다.
- [209] 본 발명의 결석 제거 방법 및 요로결석증 치료 방법에 있어서, 상기 마이크로 캡슐 또는 이를 포함하는 약물 전달체의 투여 용량은 통상의 기술자가 체내 흡수도, 환자의 체중, 연령, 성별, 건강 상태, 식이, 투여시간, 투여방법, 배설을 및 질환의 중증도 등에 따라 적절하게 조절할 수 있다.
- [210] 본 발명에서 용어 "투여"는 어떠한 적절한 방법으로 결석 질환 의심 대상체에 본 발명의 마이크로 캡슐 및/또는 약물 전달체를 도입하는 것을 의미하며, 투여 경로는 목적 조직에 도달할 수 있는 한 경구 또는 비경구의 다양한 경로를 통하여 투여될 수 있으며, 1회 또는 수회로 나누어 투여될 수 있다.
- [211] 본 발명에서 용어 "개체(환자)"는 예를 들면, 인간, 원숭이, 소, 말, 양, 돼지, 닭, 칠면조, 메추라기, 고양이, 개, 마우스, 래트, 토끼, 또는 기니피그와 같은 동물을 포함하나, 이에 한정되지 않는 동물을 의미한다. 바람직하게는 상기 개체(환자)는 포유동물이고, 보다 바람직하게는 개체(환자)는 인간이다.
- [212] 본 발명에서 용어 "치료학적 유효량"은 어떠한 의학적인 치료에 적용가능한 합리적인 효과/위험 비율로 다소 바람직한 효과를 발생시키는 양을 지칭한다. 특정 구현예에서, 이 용어는 일정 기간 동안 의학적인 증상을 없애거나 또는 완화하는데 필수적이거나 충분한 양을 의미한다. 유효량은 치료 중인 질환 또는 병태, 투여 중인 구체적인 타겟화된 구축물(targeted construct), 개체의 신체 크기 또는 질환 또는 병태의 중증도와 같은 인자에 따라 달라질 수 있다. 당해 기술 분야의 통상의 기술자는 과도한 실험 없이도 마이크로 캡슐 또는 이를 포함하는 약물 전달체의 유효량을 경험으로 정할 수 있다. 특정 구현예에서, 마이크로 캡슐 또는 이를 포함하는 약물 전달체는, 환자에게 치료학적인 유효량으로, 예방학적 또는 치료학적 치료의 일환으로서 전달될 수 있는 방식으로 제형화된다.

[213]

[214] 본 발명의 또 다른 측면은 전술한 마이크로 캡슐 또는 이를 포함하는 약물 전달체의 결석 제거 약물로서의 용도를 제공한다.

[215] 구체적으로, 결석 제거 약물의 제조 시 전술한 마이크로 캡슐 또는 이를 포함하는 약물 전달체의 용도가 제공된다.

[216] 본 발명에 있어서, 상기 결석 제거 약물은 요로결석증 치료제를 포함할 수 있다. 따라서, 요로결석증 치료제의 제조 시 전술한 마이크로 캡슐 또는 이를 포함하는 약물 전달체의 용도 또한 제공된다.

[217] 또한, 전술한 마이크로 캡슐 또는 이를 포함하는 약물 전달체의 결석증 진단 키트로서의 용도가 제공된다.

[218] 구체적으로, 결석증 진단 키트의 제조 시 전술한 마이크로 캡슐 또는 이를 포함하는 약물 전달체의 용도가 제공된다.

[219] 이에 따라, 본 발명에서는 전술한 마이크로 캡슐 또는 이를 포함하는 약물 전달체를 포함하는 결석증 진단용 키트가 제공된다.

[220] 이때, 상기 마이크로 캡슐은 캡슐의 코어에 금속 이온 흡착용 킬레이트 물질이 분산된 용액이 캡슐화된 외부 자극 반응성 마이크로 캡슐일 수 있고, 상기 약물 전달체는 상기 외부 자극 반응성 마이크로 캡슐을 포함하는 마이크로 킬레이터(micro-chelator)일 수 있다.

[221] 본 발명에서 있어서, 상기 키트는 임의적으로 하나 이상의 구성요소, 예컨대, 사용설명서, 장치 및 추가 시약(예를 들면, 멸균된 물 또는 식염수 용액), 및 진단 방법의 실시를 위한 구성요소, 예컨대, 튜브, 용기 및 주사기를 포함할 수 있다. 예시적인 키트는 본 발명에서 제공되는 마이크로 캡슐 또는 이를 포함하는 약물 전달체를 포함하고, 임의적으로 사용설명서, 마이크로 캡슐 또는 이를 포함하는 약물 전달체를 개체에게 투여하기 위한 장치, 개체에서 마이크로 캡슐 또는 이를 포함하는 약물 전달체의 형광을 검출하기 위한 장치 등을 포함할 수 있다.

[222] 상기 키트는 임의적으로 설명서를 포함할 수 있다. 설명서는 전형적으로 전술한 마이크로 캡슐 또는 이를 포함하는 약물 전달체; 및 임의적으로 키트에 포함되는 다른 구성요소, 및 투여 방법을 기술하는 유형의 표현을 포함한다. 일부 구현예에서, 설명서는 치료 지속시간에 걸쳐 대상체를 모니터링하기 위한 지침을 포함한다.

[223]

[224] 이상에서 본 발명의 일 실시예에 대하여 설명하였으나, 본 발명의 사상은 본 명세서에 제시되는 실시예에 의해 제한되지 아니하며, 본 발명의 사상을 이해하는 당업자는 동일한 사상의 범위 내에서, 구성요소의 부가, 변경, 삭제, 추가 등에 의해서 다른 실시예를 용이하게 제안할 수 있을 것이나, 이 또한 본 발명의 사상범위 내에 든다고 할 것이다.

발명의 실시를 위한 형태

- [225] [실시에 1]
- [226] 금속 이온 흡착성 용액을 이용한 결석 제거율 분석
- [227] 1-1. 결석 모사체 제작
- [228] 금속 이온 흡착용 킬레이트 용액을 마이크로 캡슐에 담지하기 전에, 용액의 조건 (종류, 양, 농도, 시간)에 따른 결석 모사체 (CaOx)의 제거 효율을 평가하였다.
- [229] 사람의 요로결석은 모두 다르기 때문에, 요로결석 제거율 실험에 대한 정확한 판단을 하기 위해 요로결석에 가장 많이 포함이 되어 있는 CaOx (칼슘옥살레이트)를 이용하여 결석 모사체를 제작하였다. 결석은 5 mL (50 mM, 36 mg) 칼슘 클로라이드 (Calcium chloride dehydrate)와 5 mL (50mM, 33mg) 소듐 옥살레이트 (sodium oxalate)를 교반하여 제작이 되었다. 결석의 크기는 1-10 mm의 크기로 제작이 되었다. 주사전자 현미경 (Scanning Electron Microscope, SEM) 관찰 결과, 도 11에 확인되는 바와 같이 불용성 침전물이 생성되었고, 푸리에 변환 적외선 분광학 (Fourier-transform infrared spectroscopy, FT-IR) 확인 결과, 도 11에 나타난 바와 같이 1618,1320,800 cm^{-2} 에서 O-C=O, C-C, C=O가 확인이 되어 불용성 침전물이 CaOx임을 확인하였다.
- [230] 1-2. 이온 흡착성 용액 종류에 따른 금속 이온 흡착 효율 확인
- [231] 대표적으로 사용되는 유기 킬레이트 흡착성 물질인 EDTA, EDA, HMP 및 시트르산을 이용하여 이온 흡착성 용액 종류에 따른 금속 이온 흡착 효율을 확인하였다. 이온 흡착성 용액 종류를 제외한 나머지 조건은 동일하게 하였다 (양: 300 μL , 농도: 10 mM, 흡착 시간: 60 분).
- [232] 그 결과, 도 12a에서 확인되는 바와 같이 킬레이트의 금속 이온 흡착 효율은 EDTA \approx HMP > 시트르산 > EDA 순서로 나타났다. 구체적으로, 금속 이온 흡착 효율에 있어서, EDTA는 40%, HMP는 39%를 나타낸 반면, 세포 생존도의 경우, 도 12b에서 확인되는 바와 같이 HMP는 98%, EDTA는 84%를 나타내어, HMP의 세포 독성이 더 낮았다.
- [233] 따라서, 금속 이온 흡착 효율 및 세포 독성을 종합적으로 고려하였을 때, HMP가 가장 적합한 것으로 판단하였다.
- [234] 1-3. 이온 흡착성 용액 양, 농도 및 흡착 시간에 따른 금속 이온 흡착 효율 확인
- [235] 실시예 1-2의 결과에 따라, 이온 흡착성 용액으로 HMP 용액을 선택하여 이의 부피, 농도 및 흡착 시간에 따른 금속 이온 흡착 효율을 측정하였다.
- [236] 첫 번째로, 용액 부피에 따른 금속 이온 흡착 효율을 확인하기 위해 용액의 부피를 각각 10, 100, 300 및 1000 μL 로 달리한 것을 제외하고, 용액 농도와 흡착 시간은 각각 10 mM 및 30분으로 동일하게 설정하여 실험을 진행하였다. 그 결과, 도 12c에서 확인되는 바와 같이 금속 이온 흡착 효율은 용액의 부피에 따라 비례하여 증가하여, 최대 1000 μL 에서 24% 이상의 제거 효율을 보였다.
- [237] 두 번째로, 액적의 농도에 따른 금속 이온 흡착 효율은 각각 HMP 용액 농도 0, 1, 5, 10 및 50 mM에서 확인하였으며, 이때, 용액의 양과 흡착 시간은 각각 300 μL

및 30분으로 동일하게 설정하였다. 그 결과, 도 12d에서 확인되는 바와 같이 용액 농도가 증가함에 따라서 금속 이온 흡착 효율이 증가하였으며, 최대 23%까지 증가하였다.

- [238] 마지막으로, 흡착 시간에 따른 금속 이온 흡착 효율을 각각 1, 10, 30, 60 및 1440 분에서 확인하였으며, 이때 용액의 양과 농도는 각각 300 μ L 및 10 mM로 동일하게 설정하였다. 그 결과, 도 12e에서 확인되는 바와 같이 흡착 시간이 증가함에 따라 금속 이온 흡착 효율이 증가하였으며, 최대 34% 이상의 제거 효율을 확인하였다.
- [239] [실시예 2]
- [240] 금속 이온 흡착성 킬레이트 용액 HMP의 담지 조건에 따른 세포 생존도 분석
- [241] 2-1. HMP 농도 및 노출 시간에 따른 세포 생존도 확인
- [242] 마이크로 캡슐에 담지하기 위한 금속 이온 흡착성 킬레이트 용액으로 HMP를 선정하고, 이의 농도 및 노출 시간에 따른 세포 생존도를 인간배아신장세포인 HEK-293 세포(human embryonic kidney; 한국세포주은행)에서 평가하였다.
- [243] 첫 번째로, HMP 농도를 1, 5, 10 및 50 mM로 각각 달리하여 30분 동안 배양을 진행한 후 세포 생존도를 확인하였다. 그 결과, 도 13a에서 확인되는 바와 같이 HMP의 농도가 증가함에 따라 세포 생존도가 감소하였다. 50 mM HMP에서는 80% 이하의 낮은 세포 활성도를 나타내었고, 10 mM HMP 이하에서는 높은 세포 활성도 (> 98 %)를 나타내었다.
- [244] 두 번째로, 10 mM HMP에서 노출 시간에 따른 세포 생존도를 평가하기 위해, 세포를 각각 0.02, 0.5, 1 및 24시간 동안 HMP와 배양한 후 세포 생존도를 확인하였다. 그 결과, 도 13b에서 확인되는 바와 같이 HMP에 대한 노출 시간이 증가함에 따라 세포 생존도는 감소하였으며, 1시간 이하에서 85% 이상의 세포 생존도를 나타내었다.
- [245] 2-2. 담지체에 대한 세포 생존도 확인
- [246] HMP 용액의 담지체로 PLGA의 사용 가능성을 확인하기 위해, PLGA에 대한 세포 생존도를 평가하였다.
- [247] 각각 0.05, 0.1 및 0.2 mg/mL의 PLGA 농도에서 세포를 24 시간 동안 배양하여, PLGA 농도에 따른 세포 생존도를 확인하였다. 그 결과, 도 13c에서 확인되는 바와 같이 모든 조건에서 85% 이상의 세포 생존도를 나타내었다.
- [248] 2-3. 외부 자극에 따른 세포 생존도 확인
- [249] 외부 자극으로 초음파 처리에 따른 세포 생존도를 평가하기 위해, 초음파 세척기를 사용하여 40 kHz, 50 W로 초음파 처리 시, 시간(각각 10, 30, 60 및 180초)에 따른 세포 생존도를 확인하였다. 그 결과, 도 13d에서 확인되는 바와 같이 60 초까지 세포 생존도는 86% 이상을 나타내었다.
- [250] 실시예 1 및 2의 결과를 바탕으로, 세포 생존도와 결석 제거율을 고려하여 마이크로 액적에 담지할 용액의 조건을 다음과 같이 선정하였다: 1) HMP 농도: 10

mM, 2) HMP 전달 양: 300 μ L, 3) HMP 노출시간: 1 분, 4) PLGA 농도: 0.2 mg/mL, 5) 초음파 노출시간: 60 초.

[251] [실시예 3]

[252] 미세유체반응장치를 이용한 초음파 자극 반응성 마이크로 캡슐의 제조

[253] 3-1. 내부상 유속에 따른 마이크로 캡슐 크기의 확인

[254] 도 14 및 15에 도시된 바와 같이 본 발명에 따른 미세유체반응장치를 이용하여, 초음파 자극성 마이크로 캡슐 (HMP/MNP@PLGA)을 제조하였다.

[255] 이때, 코어를 형성하는 제1 유체(이하, 내부 상), 셸을 형성하는 제2 유체 (이하, 중간 상) 및 상기 제1 유체를 상기 제2 유체에 담지시키기 위한 제3 유체 (이하, 외부 상)의 구성은 다음과 같다: 내부 상: 금속 이온 흡착용 킬레이트 용액 (HMP, 10 mM), 계면활성제 (PVA 1 wt%) 및 염료 (설포로다민 B, 0.5 mM); 중간 상: PLGA 10 wt%; 외부 상: 계면활성제 (PVA 10 wt%).

[256] 미세유체반응장치에서 유속 조절에 따른 마이크로 캡슐의 크기를 확인하기 위해, 내부 상과 중간 상의 유속의 합은 115 μ L/분으로 유지하고, 내부 상의 유속을 조절하였다. 그 결과, 도 16의 a)에서 확인되는 바와 같이 내부상 유속을 증가시키에 따라 마이크로 캡슐의 코어 크기는 증가하였고, 캡슐의 셸 두께는 감소하였다. 또한, 내부상 유속이 5 μ L/분일 때, 캡슐 껍질의 두께는 80 μ m 이상으로 두꺼워져 외부 초음파 자극 시 내부 상이 방출되기까지 1분 이상 소요되었다. 또한, 내부상 유속이 30 μ L/분 이상인 경우, 캡슐의 셸 두께가 너무 얇아져 DCM (dichloromethane) 증발 과정에서 액적이 깨지는 현상이 발생하는 것을 확인할 수 있었다.

[257] 3-2. 외부상 유속에 따른 마이크로 캡슐 크기의 확인

[258] 실시예 3-1과 동일한 조건에서, 외부 상의 유속을 조절하여 마이크로 캡슐의 크기를 확인하였다. 그 결과, 도 16의 b)에서 확인되는 바와 같이 외부 상의 유속이 증가하였을 때, 코어 (15-78 μ m) 크기와 캡슐의 셸 두께가 모두 감소하는 것을 확인할 수 있었다. 외부 유속이 800 μ L/분 이하일 때, 캡슐의 셸이 두꺼워짐에 따라 셸을 깨기 위한 초음파 자극 시간이 증가하는 것을 확인할 수 있었다.

[259] 상기 결과를 토대로, 마이크로 캡슐이 용액을 안정하게 담지하며, 외부 자극으로 인하여 이온 흡착성 용액이 1분 이내로 방출할 수 있는 최적의 유속 조건이 다음과 같이 결정되었다: 내부 상 = 15 μ L/분, 중간 상 = 100 μ L/분, 외부 상 = 1000 μ L/분.

[260] 상기 최적의 조건 (내부 상 유속 = 15 μ L/분, 중간 상 유속 = 10 μ L/분, 외부 상 유속 = 1000 μ L/분)에서 제조된 초음파 자극성 마이크로 캡슐 (HMP/MNP@PLGA)을 광학현미경과 히스토그램으로 확인하였다. 도 16의 c)에 나타난 바와 같이 수성 코어 내 적색 형광을 통해 마이크로 캡슐 내에 수성 용액이 성공적으로 캡슐화되었음을 확인할 수 있었다. 또한, 도 16의 d)에 나타난 히스토그램은 3.6%의 표준편차로 균일한 크기 (341 μ m)의 이중 액적이 형성된 것을 보여준다.

[261] [실시예 4]

- [262] 초음파 자극성 마이크로 캡슐 (HMP/MNP@PLGA)의 외부 초음파 자극에 따른 금속 이온 흡착용 킬레이트 용액 방출의 확인
- [263] 외부 자극에 따른 금속 이온 흡착용 킬레이트 용액의 방출을 확인하기 위해, 실시예 3에서 도출된 최적화 조건으로 제조된 초음파 자극성 마이크로 캡슐 (HMP/MNP@PLGA)에 초음파를 처리하였다. 초음파는 초음파 세척기를 사용하여 40 kHz, 50 W로 처리하였다. 도 17에서 확인되는 바와 같이, 두꺼운 썬(두께: > 80 μm , 내부 상 유속(Q_i) = 5 $\mu\text{L}/\text{분}$, 중간 상 유속(Q_m) = 10 $\mu\text{L}/\text{분}$, 외부 상 유속(Q_o) = 1000 $\mu\text{L}/\text{분}$; 내부 상 유속이 5 $\mu\text{L}/\text{분}$ 이하에 포함되는 조건)의 경우 1 분 이상에서도 내부에 이온 흡착용 킬레이트 용액 (빨간색 염료인 설포로다민 함유)이 남아 있는 것을 확인할 수 있었다. 하지만, 얇은 썬(두께: < 50 μm , 내부 상 유속(Q_i) = 15 $\mu\text{L}/\text{분}$, 중간 상 유속(Q_m) = 100 $\mu\text{L}/\text{분}$, 외부 상 유속(Q_o) = 1000 $\mu\text{L}/\text{분}$)에서는 초음파 자극 30 초 안에 용액이 모두 방출되는 것을 확인할 수 있었다. 방출 후 썬 표면의 형태를 확인한 결과, 초음파 자극에 의하여 생긴 공동현상 (cavitation effect)에 의하여 썬이 깨져 용액이 방출됨을 확인할 수 있었다.
- [264] [실시예 5]
- [265] 미세유체반응장치를 이용한 근적외선 자극 반응성 마이크로 캡슐의 제조
- [266] 근적외선 자극성 마이크로 캡슐 (HMP/MNP@WAX@Pdop)은 근적외선을 흡수하여 열을 발생시키는 폴리도파민 (Pdop)과 열에 의하여 녹는 왁스 (팜 오일)를 사용하여 제조하였다. 이때, 미세유체반응장치에서 유속 조절에 따른 마이크로 캡슐의 크기를 확인하기 위해, 내부 상과 중간 상의 유속의 합은 15.6 mL/시간으로 유지하고, 내부 상의 유속을 조절하였다. 그 결과, 도 18의 a)에서 확인되는 바와 같이 내부 상 유속을 증가시키면 마이크로 캡슐의 중심부 크기는 증가하였고, 캡슐 썬의 두께는 감소하였다.
- [267] 반대로, 내부 상과 중간 상의 유속의 합은 15.6 mL/시간으로 유지하고, 외부 상의 유속을 조절하여 마이크로 캡슐의 크기를 확인하였다. 그 결과, 도 18의 b)에서 확인되는 바와 같이 외부 상의 유속을 증가시킬수록 중심부와 썬 크기는 모두 감소하였다.
- [268] 상기 결과를 토대로, 마이크로 캡슐이 용액을 안정하게 담지하며, 외부 자극으로 인하여 이온 흡착용 용액이 1분 이내로 방출할 수 있는 최적의 유속 조건이 다음과 같이 결정되었다: 내부 상 = 10 mL/시간, 중간 상 = 5.6 mL/시간, 외부 상 = 34 mL/시간.
- [269] 상기 최적의 조건 (내부 상 유속 = 10 mL/시간, 중간 상 유속 = 5.6 mL/시간, 외부 상 유속 = 34 mL/시간)에서 제조된 근적외선 자극 반응성 마이크로 캡슐 (HMP/MNP@WAX@Pdop)을 광학현미경과 히스토그램으로 확인하였다. 히스토그램 확인 결과, 도 18의 c)에 나타난 바와 같이 3.2%의 표준편차로 균일한 크기 (643 μm)의 이중 액적이 형성되는 것을 확인할 수 있었다. 또한, 도 19에 나타난 바와 같이 수성 중심부 내 적색 형광을 통해 마이크로 캡슐 내에 수성 용액이 성공적으로 캡슐화되었음을 확인할 수 있었다.

- [270] 이후, 근적외선 자극 반응성 마이크로 캡슐의 제조는 미세유체반응장치에서 왁스 기반의 마이크로 캡슐을 제조한 후, 배치에서 마이크로 캡슐 1 g, 도파민 전구체 1 g, 암모니아 수 2 mL, 에탄올 80 mL 및 2차 증류수 180 mL을 넣고, 30 시간 동안 교반기를 이용하여 360 rpm 에서 혼합하여 제조하였다.
- [271] [실시에 6]
- [272] 근적외선 자극성 마이크로 캡슐 (HMP/MNP@WAX@Pdop)의 외부 근적외선 자극에 따른 금속 이온 흡착용 킬레이트 용액 방출의 확인
- [273] 외부 자극에 따른 금속 이온 흡착용 킬레이트 용액의 방출을 확인하기 위해, 실시예 5에서 도출된 최적화 조건으로 제조된 근적외선 자극성 마이크로 캡슐 (HMP/MNP@WAX@Pdop)에 근적외선을 처리하였다. 근적외선은 $2\text{W}/\text{cm}^2$ 의 세기의 레이저 건을 사용하여 처리하였다. 근적외선 자극성 마이크로 캡슐의 껍질은 왁스/도파민으로 이루어져 있으며, 근적외선에 노출되면 먼저 외부 근적외선을 받아 열을 만들게 되고, 이후 열에 의해 왁스가 녹아 내부 용액이 방출된다. 도 20에서 나타난 바와 같이, 근적외선 처리 후 캡슐이 자극을 받아 방출할 때까지 시간은 5 초 이내로 확인되었다.
- [274] [실시에 7]
- [275] 자성에 의한 마이크로 캡슐의 움직임 확인
- [276] 7-1. 자성 나노입자가 함유된 마이크로 캡슐의 제조
- [277] 실시예 4의 초음파 자극성 마이크로 캡슐 제조 조건에서, 내부 상에 1wt% 자성 나노 입자를 추가하여 초음파 자극성 마이크로 캡슐 (HMP/MNP@PLGA)을 제조하였고, 마찬가지로 실시예 6의 근적외선 자극성 마이크로 캡슐 제조 조건에서, 내부 상에 1wt% 자성나노 입자를 추가하여 근적외선 자극성 마이크로 캡슐 (HMP/MNP@WAX@Pdop)을 제조하였다.
- [278] 7-2. 자성에 의한 움직임 확인
- [279] 실시예 7-1에서 제조된 마이크로 캡슐이 외부 자성에 의해 움직일 수 있는지 확인하기 위해, 페트리디쉬 (10 cm)위에 마이크로 캡슐 10개를 놓고 자석을 이용하여 실험을 진행하였다. 그 결과, 도 20에서 확인되는 바와 같이 초음파 자극성 마이크로 캡슐과 근적외선 자극성 마이크로 캡슐 모두 전 방향으로 움직임이 가능하였다. Tracker 5.1.3 프로그램을 이용하여 X, Y축 추적 후, 하기 수식 1을 이용하여, 마이크로 캡슐의 움직임 속도를 계산하였다.
- [280] [수식 1]
- [281]
$$MSD(\Delta t) = 4D_{\zeta}t$$
- [282] 계산 결과, 초음파 자극성 마이크로 캡슐은 0.13 cm/초, NIR 자극성 마이크로 캡슐의 움직임 속도는 0.4 cm/초로 확인되었다. 상기 수식 1에서, D는 확산 계수이고, Δt 는 시간 간격을 나타낸다.
- [283] [실시에 8]
- [284] Ψ -형 유체 칩에서의 인공 CaOx 결석 제거 시험

- [285] 비침습적/선택적 약물 전달 방식은 질병 부위를 표적으로 할 때 부작용을 줄이고 치료 효과를 높인다. 요로결석증을 치료할 수 있는 이러한 마이크로 캡슐의 가능성은 인간 신장에서 주요 콩팥잔들(calyses)의 공통 수(2개 또는 3개)를 고려하여 설계된 PDMS 기반 Ψ -형 유체칩(채널 폭: 5mm, 길이: 37mm)에서 전달 효율, US-반응성 방출 및 칼슘 옥살레이트 결석(CaOx)의 제거와 같은 성능을 평가함으로써 확인하고자 하였다.
- [286] 8-1. 임프린팅 방식에 의한 Ψ 형 유체칩 제작
- [287] 도 22a에 나타낸 바와 같이, Ψ 형 유체칩은 PDMS 임프린팅 방법으로 제작하였다. Ψ 형 PMMA 몰드(45x30mm)와 스테인리스 프레임(100x80mm)은 3D-CAD 소프트웨어를 사용하여 설계하였고, 설계된 Ψ 형 PMMA 몰드는 3D 프린터로 출력하였다. 그런 다음 PDMS 용액(PDMS: 경화제 = 10:1)을 페트리 접시(150x25mm)의 Ψ 자형 PMMA 몰드에 붓고 80 °C 오븐에서 3시간 동안 PDMS를 경화시켜 Ψ 자형 유체 칩을 제조하였다. 프레임의 상부와 하부는 CTX Beta 1250 TC(DMG MORI)를 사용하여 CNC 공정으로 별도로 제작되었다. 마지막으로, PDMS 기반의 유체칩을 육각나사로 상하로 조여 결석 제거 실험을 진행하였다(도 22b 및 도 22c).
- [288] 8-2. 이중 액적 미세유체반응장치에서 마이크로 캡슐($\text{HMP}/\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{S-Rh.B@PLGA}$, $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{FITC-ALS@PLGA}$)의 제조
- [289] 이중 액적 미세유체반응장치에서 마이크로 캡슐을 제조하였다. HMP (1-100mM), S-Rh.B (설포로다민 B, 10mM) 및 Fe_3O_4 (0.1-1 wt%) 수용액(W1 상)을 제조하여 내부 상에 주입하였다. 또한, DCM 용액에 용해된 PLGA(O 상, 10 wt%)를 중간 상에 주입하여 W1/O 에멀전(emulsion)을 얻었다. 마지막으로 수성 PVA(W2 상, 10 wt%)를 외부 상에 주입하여 W1/O/W2 에멀전을 얻었다. 얻어진 $\text{Rh.B}/\text{HMP}/\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{PLGA}$ 마이크로 캡슐은 마이크로 캡슐이 삼투압에 의해 터지는 것을 방지하기 위해 수크로스 10 wt%로 채워진 바이알(vial)에 수집되었다. 이중 액적 미세유체반응장치의 생산성은 8 Hz(sec⁻¹)이므로 각각 1.25, 2.5, 12.5, 62.5 및 125초 동안 작동하여 10, 20, 100, 500 및 1000개의 마이크로 캡슐을 얻었다. 수크로스 10 wt%에 침지된 마이크로 캡슐을 오비탈 셰이커(90rpm)로 실온에서 3시간 동안 증발시켰다. 그런 다음, 마이크로 캡슐은 D.I. 물로 3회 세척하고 10mL 수크로스(10 wt%)에 저장하였다. 상기 방법에서 HMP 와 S-Rh.B 를 대체하여 FITC-ALS (10mM)를 포함하는 마이크로 캡슐을 제조하였다.
- [290] 8-3. 인공 소변 준비
- [291] 인공 소변은 문헌 [T. E. Robinson, T. E. Robinson, E. A. B. Hughes, O. J. Wiseman, S. A. Stapley, S. C. Cox and L. M. Grover, J. Mater. Chem. B, 2020, 8, 5215-5224.]에 보고된 방법을 사용하여 제조하였다. 염화칼슘 이수화물(1.103g), 염화나트륨(2.925g), 무수황산나트륨(2.25g), 일인산칼륨(1.4g), 염화칼륨(1.6g),

염화암모늄(1g), 요소(25g) 및 크레아티닌(1.1g)을 D.I. 물(1L)에 용해시켰다. 최종 인공 pH는 5.8이었다.

[292] 인공 소변은 인간 요관의 소변 흐름에 해당하는 총 유속 0.5 mL min^{-1} (각 채널 유속: $0.166 \text{ mL min}^{-1}$)로 외부 방향으로 지속적으로 흐른다. 신장-요관 모방체의 역동적인 환경에서, 빨간색 S-Rh.B 염료로 표지된 마이크로 캡슐은, 자석이 위치한 하부 채널의 [c] 영역에서, 캡슐이 알렌드로네이트(ALS)-FITC 형광으로 염색된 것과 같이, 녹색 표지 CaOx 결석에 도달하기 위해 인공 소변 흐름에 반대로 채널을 따라 자기적으로 안쪽으로 이동하였다(도 23a 및 도 23b[i-iii])

[293] 8-4. 유체칩에서 마이크로 캡슐의 전달 효율

[294] 마이크로 캡슐(ALS-FITC/ Fe_3O_4)의 자기-유도 전달 효율(magnetic-guided delivery efficiency)은 유체칩의 동적 소변 흐름 조건(0.5 mL min^{-1})에서 분석되었다. 먼저, CaOx 결석을 유체칩([c] 영역, 자석 배치)에 배치하였다. 그리고 준비된 마이크로 캡슐(마이크로 캡슐 개수 > 20개)을 유체칩에 공급하였다. 마지막으로 다음의 수식 2로 전달 효율성을 계산했다.

[295] [수식 2]

[296]

$$\left(\frac{\text{자기성 전달 마이크로캡슐의 수}}{\text{공급된 마이크로캡슐의 총 수}} \right) \times 100$$

[297] 색상 대비에서 알 수 있듯이, 자석이 있는 [c] 부위와 자석이 없는 [b] 부위에서 마이크로 캡슐의 수를 국소적으로 포획하여 자기 전달 효율을 정량화하였다(도 23c). 문헌 [Y. Li, Y. Li, Y. Li, Y. Fu, Y. Fu, Y. Fu, H. Zhang, H. Zhang, H. Zhang, J. Song, J. Song, J. Song, S. Yang, S. Yang and S. Yang, BioMed Res. Int., 2020, 2020, 4012194.]에 보고된 방법에 의해 합성된 ALS-FITC는 ALS-FITC/ Fe_3O_4 마이크로 캡슐을 생성하기 위한 동일한 미세유체 생성기를 사용하여 Fe_3O_4 NP로 캡슐화되었다(도 24a 및 도 24b). FTIR 분광법은 FITC의 $-\text{N}=\text{C}=\text{S}$ 에 해당하는 2019 cm^{-1} 의 피크, 비대칭 $-\text{NH}$ 및 $-\text{CH}$ 에 해당하는 1641 및 2985 cm^{-1} 의 흡수 피크, 그리고 ALS와 결합된 FITC가 3452 cm^{-1} 에서 넓은 대칭 $-\text{NH}$ -의 새로운 피크로 확인되었음을 보여준다.

[298] 자기성 전달 캡슐은 US 자극 후 형광 용액을 방출하였으며, 이는 결석의 칼슘에 흡착되어 간단한 방식으로 잔류 결석을 녹색 형광으로 시각화할 수 있다(도 25a 및 도 25b).

[299] 8-5. 신장요로모방칩에서 인간 신장 결석을 제거하기 위한 실험 설정

[300] 실제 인간의 요로 모양과 길이를 참조하여, 3D CAD 소프트웨어를 사용하여 PDMS 기반 신장요로모방칩을 설계하였다. 세부 사양은 요관(길이: 85mm 및 너비: 4.7mm), 신우(길이: 27mm 및 너비: 5.3-20.2mm), 주요 콩팥잔(길이: 11.2-16.5mm 및 너비: 11.4-16.3mm), 작은 콩팥잔(길이: 10.3-15mm, 너비:

7.7-9.9mm) 및 전체 신장 크기(길이: 66mm, 너비: 135mm 및 높이: 40mm)이다. 그 다음 설계된 신장요로모방칩 몰드를 SLA proX 800 프린터로 고분자수지(Korea technology의 Accura 25)를 이용하여 프린팅하였다. 그런 다음 PDMS 용액(PDMS: 경화제 = 10:1)을 둥근 포트(반경 90mm, 높이: 100mm)의 3D 프린팅된 몰드에 붓고 PDMS를 오븐에서 80 °C에서 3시간 동안 경화시켰다. 마지막으로, 인간 신장 결석 제거 시험을 위해 열린 공간이 있는 신장요로모방칩을 사용하였다.

[301] 8-6. 요로결석증 모사 물질로서 칼슘 옥살레이트(CaOx) 결석 구형의 제조

[302] 요로결석증의 대표적인 주성분인 CaOx의 제거를 평가하기 위해, 상이한 크기(직경 1, 3, 5, 7.5cm)의 인공 CaOx 결석구를 원심분리(8000rpm) 및 상이한 공동(cavity) 크기를 갖는 3D 프린팅된 몰드에 침전시켜 제조하였다.(도 26a 내지 도 26d)

[303] 구형(spherical) 칼슘 옥살레이트 결석의 제조를 위해, 각 구형 공동(크기: 1mm 결석의 경우 1.36mm, 3mm 결석의 경우 4.08mm, 5mm 결석의 경우 6.8mm, 7.5mm 결석의 경우 10.2mm)이 있는 3D 프린팅된 몰드를 3D-CAD 소프트웨어를 사용하여 설계하였다. 결석 크기는 3D 프린팅된 몰드의 구형 공동에 의해 제어되었다. 그런 다음, 3D 프린팅된 PMMA 몰드를 원추형 튜브(1-5mm 크기의 결석에 15mL, 7.5mm 크기의 결석에 50mL)에 넣었다. 다음으로, 수성 분산 칼슘 옥살레이트 용액(20wt%)을 3D 프린팅 몰드가 장착된 원추형 튜브에 붓고 상이한 속도(2000-9000rpm)로 원심 분리하여 칼슘 옥살레이트 밀도를 제어하였다.

[304] 8-7. CaOx 결석 제거 시험

[305] 마이크로 캡슐에 의한 자기 유도 운동, US-반응 방출 및 인간 신장 결석 제거 시험을 위해 실험 장치를 준비하였다. 실제 인간 신장 결석은 PDMS 기반 신장요로모방칩의 작은 쿵팔잔에 의도적으로 배치되었다. 그런 다음, 준비된 인공소변액(36.5 °C)을 인간 신장 결석 위쪽에서 외측으로(outward) 흐르게 하여 펌프(Reglo digital gear pump, Revodix)를 이용하여 0.5 mL min⁻¹의 유속으로 연속적으로 흐르게 하였다. 또한, 마이크로 캡슐의 자기 유도 이동성을 확보하기 위해 XY 스테이지에 자석을 장착하였다. 마지막으로, 마이크로 캡슐의 자기 유도 운동, 마이크로 캡슐로부터 용액을 방출하는 US-반응성 및 요로결석 제거를 관찰하기 위해 신장요로모방칩을 현미경 위에 올려놓았다. 참고로, 인간의 복부와 신장 결석 사이의 거리를 고려하여, 외부 자극(US 및 자석)으로부터 결석의 거리는 8cm로 설정되었다.

[306] 결석 제거 시험 전에, US 조사 후 마이크로 캡슐로부터 방출된 빨간색 S-Rh. B 염료의 체류 시간을 관찰함으로써 유체칩에서 방출된 용액의 체류 시간을 간접적으로 결정하였다. 일반적으로 더 많은 수의 공급된 마이크로 캡슐과 더 높은 염료 농도를 사용하여 체류 시간을 연장하였고; 4.9분의 체류 기간은 0.5mL min⁻¹의 소변 역류 속도에서 충분하였다(표 1).

[307] [표1]

역유속(0.125-1 mL min⁻¹), 마이크로 캡슐의 수(10-1000) 및 유체집의 HMP 농도(10-100 mM)에 대한 HMP 체류 시간의 의존성.

Number of Caps. Conc. (mM)	유속의 총합 (mL/min)								
	0.125			0.5			1		
	10	100	1000	10	100	1000	10	100	1000
10	15 min	15.5 min	16.3 min	3.4 min	3.4 min	3.8 min	1.2 min	1.5 min	2.2 min
50	16.6 min	16.8 min	17.3 min	3.8 min	3.9 min	4.3 min	2 min	2.3 min	2.8 min
100	17.3 min	17.5 min	18.5 min	4.3 min	4.5 min	4.9 min	2 min	2.4 min	3.1 min

- [308] 특히, 높은 HMP 농도(100mM)를 갖는 마이크로 캡슐(500개)의 전달된 수는 결석 제거 효율(>12.7%)을 나타냈으며, 이는 US 단독 대조군 실험(<1%)보다 훨씬 더 효과적이었다. (도 27), 그러나, 1000개의 마이크로 캡슐로 증가시키는 것은 제거에 거의 영향을 미치지 않았다(도 23d). 또한, 제거 효율은 예상대로 결석 크기 (1-7.5mm)에 반비례하였다. 구체적으로, 1mm 결석의 34%는 6.55분의 1회 전달-US 조사-체류 사이클로 제거되었고, 사이클의 3회 반복 후에 거의 완전히 제거되었다(97%).
- [309] 2, 5, 7 mm의 더 큰 결석 크기의 경우, 제거 효율은 사이클 수를 각각 5, 7, 10으로 증가시켰을 때 98%, 97% 및 61%였다(도 23e). 또한, 캡슐화된 HMP 용액의 농도가 높을수록 용해성 HMP-Ca²⁺ 복합체의 유리한 형성으로 인해 세포 생존력을 손상시키지 않고 결석 제거 효율이 더 높아졌다. 따라서, 마이크로 캡슐에 의한 킬레이트 용액의 전달 방법은 비교적 임상적으로 적절한 치료 시간 범위(7 사이클: <45분) 내에서 요로결석증을 효과적으로 제거할 수 있을 것으로 보인다.
- [310] 상기 결과에서 확인되는 바와 같이, 본 발명에 따른 마이크로 캡슐은 결석의 크기를 현저히 줄이고 자연배설을 촉진하는 임상적 치료에 대한 잠재적인 새로운 접근법을 제시한다.
- [311] [실시에 9]
- [312] 임상치료 가능성 확인
- [313] 임상치료로서의 가능성을 입증하기 위해, 생체 내(in vivo)에서 생산된 신장결석을 사용하여 인간에서 실제 요관-신장 기관의 크기와 모양을 고려하여 설계된 PDMS 기반 신장요로모방칩(66X135X40 mm)에서 제거 시험을 수행하였다(도 28a, 도 29 및 도 30). 대한민국, 서울성모병원에서 요관경 검사를 받는 환자로부터 인간 신장 결석(CaOx 100%, 크기 5-7 mm)을 얻었다.
- [314] 외과적으로 어려운 위치인, 신장요로모방칩의 작은 콩팥잔에 결석을 위치시켰다. 0.5 mL min⁻¹에서 인공 소변액의 반대 흐름에도 불구하고, 500개의 마이크로 캡슐 그룹은 자석(400 mT)으로 제어하는대로, 좁은 요관(4.7 X 85 mm), 구부러진 신장 골반(5.3-20.2 mm 너비 X 27mm) 및 작은 콩팥잔의 양측을 통해 작은 콩팥잔의 결석으로 전달되었다.
- [315] 이것은 자기 유도가 복잡한 신장 구조를 따라 짧은 시간(<1분)에 많은 마이크로 캡슐 그룹을 정확하게 표적할 수 있음을 나타낸다(도 27b). 그 후, 마이크로 캡슐에 전달된 HMP는 외부 초음파 자극 후 1.35분 이내에 완전히 방출되었다(도 30).

근관(canal)에 단단한 플러그(plug)의 생성은 1시간의 전달 실험 동안 관찰되지 않았다(도 30). 마이크로 캡슐을 한 번 처리하는 경우, 노출된 표면적이 적고 밀도가 높은 생체 내 생성 결석의 ~8%가 제거되었다. 처리 사이클 수가 증가함에 따라 제거 효율이 증가하여 10 사이클 후에는 제거 효율이 거의 60%에 도달하였다(도 27c 및 도 27d).

[316] 이러한 결과는 이 마이크로 캡슐 전달 방법이 생체 내 동물 모델의 성공적인 연구를 가정할 때 생체 내 조건 및 임상 적용에서 요로결석을 선택적으로 용해할 수 있는 잠재력을 가지고 있음을 시사한다.

[317]

[318] 본 발명을 지원한 국가연구개발사업은 다음과 같다.

[319] (1)

[320] [과제고유번호] 1711159412

[321] [과제번호] 2017R1A3B1023598

[322] [부처명] 과학기술정보통신부

[323] [과제관리(전문)기관명] 한국연구재단

[324] [연구사업명] 개인기초연구

[325] [연구과제명] 지능형 미세유체 기반 정밀의약 합성공정 및 응용연구

[326] [기여율] 70/100

[327] [과제수행기관명] 포항공과대학교 산학협력단

[328] [연구기간] 2017.03.01 ~ 2026.02.28

[329]

[330] (2)

[331] [과제고유번호] 1711174657

[332] [과제번호] 2022R1A2C1092876

[333] [부처명] 과학기술정보통신부

[334] [과제관리(전문)기관명] 한국연구재단

[335] [연구사업명] 개인기초연구(과기정통부)

[336] [연구과제명] 킬레이터 마이크로 캡슐을 이용한 요로결석의 신개념 치료

[337] 법 개발

[338] [기여율] 30/100

[339] [과제수행기관명] 가톨릭대학교 산학협력단

[340] [연구기간] 2022.09.01 ~ 2025.02.28

청구범위

- [청구항 1] 코어(core)와 셸(shell)을 포함하는 마이크로 캡슐을 제조하기 위한 미세유체반응기로서,
소정 부피를 가지는 하우징; 및
상기 하우징 내부에 형성되며, 상기 하우징의 외부로부터 유입된 유체가 일방향을 따라 이동하도록 가이드하는 제1 유로;를 포함하고,
상기 제1 유로는,
상기 코어를 형성하는 제1 유체가 유입되어 이동되는 메인 채널;
상기 셸을 형성하는 제2 유체가 유입되는 유입부와, 상기 유입부로부터 분기되어 모두 상기 메인 채널의 일측부에 연결되는 복수의 지류를 가지는 분기부를 포함하는 제1 채널; 및
상기 제1 유체를 상기 제2 유체에 담지시키기 위한 제3 유체가 유입되어 이동하며, 상기 제1 채널과 동일한 구조를 가지도록 형성되며 상기 메인 채널의 타측부에 연결되는 제2 채널;을 포함하고,
상기 제1 채널과 상기 제2 채널은 상기 메인 채널을 기준으로 대칭이 되도록 배치되는, 미세유체반응기.
- [청구항 2] 제1 항에 있어서,
상기 제1 채널과 상기 제2 채널은 각각 2개의 지류를 가지는, 미세유체반응기.
- [청구항 3] 제2 항에 있어서,
상기 제1 채널 및 상기 제2 채널에 포함된 4개의 지류는 상기 메인 채널을 중심으로 X자 형상을 이루도록 배치되는, 미세유체반응기.
- [청구항 4] 제2 항에 있어서,
상기 메인 채널 중에서 상기 4개의 지류가 연결되는 부분은 마름모 형상의 단면을 가지는, 미세유체반응기.
- [청구항 5] 제1 항에 있어서,
상기 복수의 지류는 각각 제1 기울기를 가지며 연장되는 제1 부분 및 제2 기울기를 가지며 연장되는 제2 부분을 포함하고,
상기 제1 기울기와 상기 제2 기울기 중 어느 하나는 양의 기울기를 가지고, 다른 하나는 음의 기울기를 가지는, 미세유체반응기.
- [청구항 6] 제1 항에 있어서,
상기 제1 채널 및 상기 제2 채널에 포함된 복수의 지류는 상기 메인 채널의 둘레 방향을 따라 동일한 각도로 이격 배치되는, 미세유체반응기.
- [청구항 7] 제1 항에 있어서,
상기 메인 채널의 유출구 측 단부에 삽입되는 관 부재를 더 포함하고,
상기 관 부재는 상기 메인 채널의 내경과 동일한 크기의 외경을 가지는, 미세유체반응기.

- [청구항 8] 제1 항에 있어서,
상기 제1 유로는 상기 제1 채널 및 상기 제2 채널과 상기 메인 채널의 연장 방향을 따라 각각 나란하게 배치되어 상기 메인 채널과 연결되는 제3 채널 및 제4 채널을 더 포함하고,
상기 마이크로 캡슐은 다중 셸 구조로 형성되는, 미세유체반응기.
- [청구항 9] 제1 항에 있어서,
상기 하우징의 내부에 상기 제1 유로와 동일한 구조를 가지도록 형성되는 N개의 유로를 더 포함하고,
상기 제1 유로를 포함한 N+1개의 유로는 상기 하우징의 높이 방향을 따라 나란하게 배치되는, 미세유체반응기.
- [청구항 10] 제9 항에 있어서,
상기 N+1개의 유로에 포함된 N+1개의 메인 채널의 일단부와 모두 연결되어 상기 N+1개의 메인 채널 측으로 상기 제1 유체를 공급하는 제1 공급 유로;
상기 N+1개의 유로에 포함된 N+1개의 제1 채널의 일단부와 모두 연결되어 상기 N+1개의 제1 채널 측으로 상기 제2 유체를 공급하는 제2 공급 유로;
상기 N+1개의 유로에 포함된 N+1개의 제2 채널의 일단부와 모두 연결되어 상기 N+1개의 제2 채널 측으로 상기 제3 유체를 공급하는 제3 공급 유로; 및
상기 N+1개의 메인 채널의 타단부와 모두 연결되어 상기 N+1개의 메인 채널로부터 유출되는 유체를 취합하는 취합 유로;를 포함하는, 미세유체반응기.
- [청구항 11] 제1 항에 있어서,
상기 제1 유로는 상기 하우징을 3D 프린팅 공정을 통해 형성하는 과정에서 형성되는, 미세유체반응기.
- [청구항 12] 제1 항에 따른 미세유체반응기;
상기 메인 채널의 일단부에 연결되어 상기 제1 유체를 공급하는 제1 공급 수단;
상기 제1 채널의 유입부에 연결되어 상기 제2 유체를 공급하는 제2 공급 수단; 및
상기 제2 채널의 유입부에 연결되어 상기 제3 유체를 공급하는 제3 공급 수단;을 포함하는, 미세유체반응장치.
- [청구항 13] 제12 항에 있어서,
상기 제2 공급수단은, 상기 제3 공급수단의 기능을 동시에 수행하도록 상기 제1 채널의 유입부 및 상기 제2 채널의 유입부에 연결되는 복수 개의 관부재를 포함하는, 미세유체반응장치.

- [청구항 14] 제1 항 내지 내지 제11 항 중 어느 한 항에 따른 미세유체반응기 또는 제12 항 또는 제13 항의 미세유체반응장치를 이용하여 수행되는 마이크로 캡슐의 제조방법.
- [청구항 15] 제14 항에 있어서,
제1 유체, 제2 유체 및 제3 유체의 유속을 조절하여 마이크로 캡슐의 코어 크기 및 셸의 두께를 조절하는, 마이크로 캡슐의 제조방법.
- [청구항 16] 제15 항에 있어서,
상기 제1 유체는 캡슐의 코어를 형성하는, 활성 성분이 분산된 용액이고;
상기 제2 유체는 캡슐의 셸을 형성하는, 생체 친화성 고분자 물질을 포함하는 용액이며;
상기 제3 유체는 상기 활성 성분을 상기 생체 친화성 고분자 물질에 담지시키기 위한 수용성 고분자 화합물을 포함하는 용액인, 마이크로 캡슐의 제조방법.
- [청구항 17] 제14 항의 제조방법으로 제조되고,
제1 활성 성분이 분산된 용액을 포함하는 제1 코어; 및
상기 제1 활성 성분을 캡슐화하는 제1 생체 친화성 고분자 물질을 포함하는 용액을 포함하는 제1 셸
을 포함하는 마이크로 캡슐.
- [청구항 18] 제14 항의 제조방법으로 제조되며,
금속 이온 흡착성 물질이 분산된 용액을 포함하는 제1 코어; 및
상기 금속 이온 흡착성 물질을 캡슐화하는 제1 생체 친화성 고분자 물질을 포함하는 용액을 포함하는 제1 셸
을 포함하는 외부 자극 반응성 마이크로 캡슐.
- [청구항 19] 제18 항에 있어서,
상기 금속 이온은 칼슘 이온, 칼륨 이온, 마그네슘 이온, 리튬 이온, 우라늄 이온, 코발트 이온, 팔라듐 이온, 니오븀 이온, 바나듐 이온, 납 이온, 수은 이온, 카드뮴 이온 및 구리 이온으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 1종 이상인, 외부 자극 반응성 마이크로 캡슐.
- [청구항 20] 제18 항에 있어서,
상기 금속 이온 흡착성 물질은 제거하고자 하는 금속 이온의 종류에 따라 선택되는, 외부 자극 반응성 마이크로 캡슐.
- [청구항 21] 제18 항에 있어서,
상기 금속 이온이 칼슘 이온인 경우, 상기 금속 이온 흡착성 물질은 에틸렌-디아민-테트라아세트산 (ethylene-diamine-tetraacetic acid, EDTA), 에틸렌 디아민 (ethylene diamine, EDA), 시트르산, 글리신, 헥사메타인산나트륨 (sodium hexametaphosphate, HMP) 또는 알렌드로네이트 (Alendronate)인, 외부 자극 반응성 마이크로 캡슐.
- [청구항 22] 제18 항에 있어서,

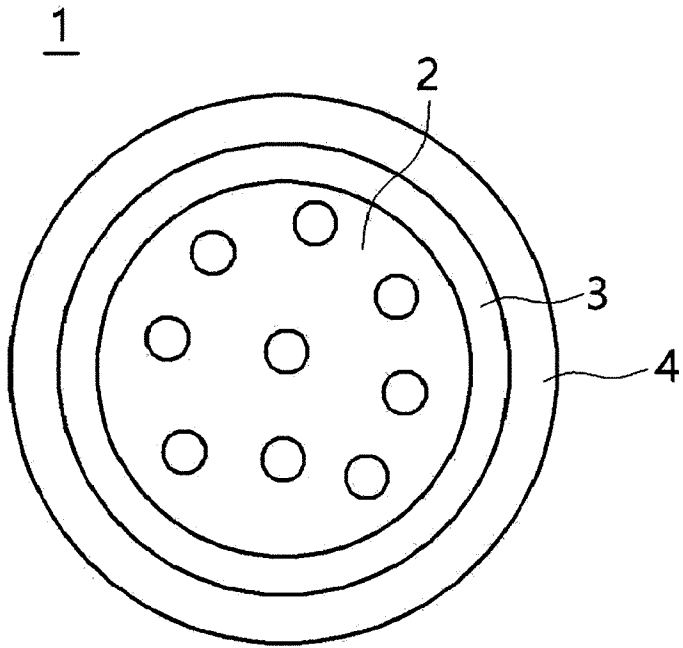
상기 생체 친화성 물질은 폴리락트산, 폴리락타이드, 폴리락틱-코-글리콜산, 폴리락타이드-코-글리콜라이드(PLGA), 폴리포스파진, 폴리이미노카보네이트, 폴리포스포에스테르, 폴리안하이드라이드, 폴리오르쏘에스테르, 락트산과 카프로락톤의 공중합체, 폴리카프로락톤, 폴리하이드록시발레이트, 폴리하이드록시부티레이트, 폴리아미노산, 락트산과 아미노산의 공중합체, 파라핀 왁스, 코코넛 왁스, 겔 왁스, 팜 왁스, 콩 왁스, 밀랍, 폴리도파민 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인, 외부 자극 반응성 마이크로 캡슐.

- [청구항 23] 제18 항에 있어서,
상기 제1 코어는 형광물질을 추가로 포함하는, 외부 자극 반응성 마이크로 캡슐.
- [청구항 24] 제18 항에 있어서,
상기 외부 자극 반응성 마이크로 캡슐은 외부 자극에 의해 셸이 깨지거나 분해되며, 상기 외부 자극은 화학적 자극, 생물학적 자극, 초음파 자극, 열 자극, 근적외선 자극, 전기 자극, 자성 자극 또는 광 자극인, 외부 자극 반응성 마이크로 캡슐.
- [청구항 25] 제18 항에 있어서,
상기 코어에 자성 나노 입자가 추가로 포함되는, 외부 자극 반응성 마이크로 캡슐.
- [청구항 26] 제25 항에 있어서,
상기 코어에 자성 나노 입자가 포함된 외부 자극 반응성 마이크로 캡슐은 자성에 의해 이동 가능한 것인, 외부 자극 반응성 마이크로 캡슐.
- [청구항 27] 제17 항 또는 제18 항에 있어서,
상기 마이크로 캡슐의 제1 코어 내부 또는 제1 셸 외부에,
제2 활성 성분이 분산된 용액을 포함하는 제2 코어; 및
상기 제2 활성 성분을 캡슐화하는 제2 생체 친화성 물질을 포함하는 용액을 포함하는 제2 셸
을 포함하는, 외부 자극 반응성 마이크로 캡슐.
- [청구항 28] 제27 항에 있어서,
상기 제1 셸 및/또는 제2 셸의 외부 표면에 스텔스 물질 또는 약물 표적화 물질이 결합되거나 코팅되는, 외부 자극 반응성 마이크로 캡슐.
- [청구항 29] 제17 항의 마이크로 캡슐을 포함하는 약물 전달체.
- [청구항 30] 제18 항의 외부 자극 반응성 마이크로 캡슐을 포함하는 마이크로 킬레이터 (micro-chelator).
- [청구항 31] 제20 항에 있어서,
상기 마이크로 킬레이터는 의료용으로 사용되는, 마이크로 킬레이터.
- [청구항 32] 제31 항에 있어서,

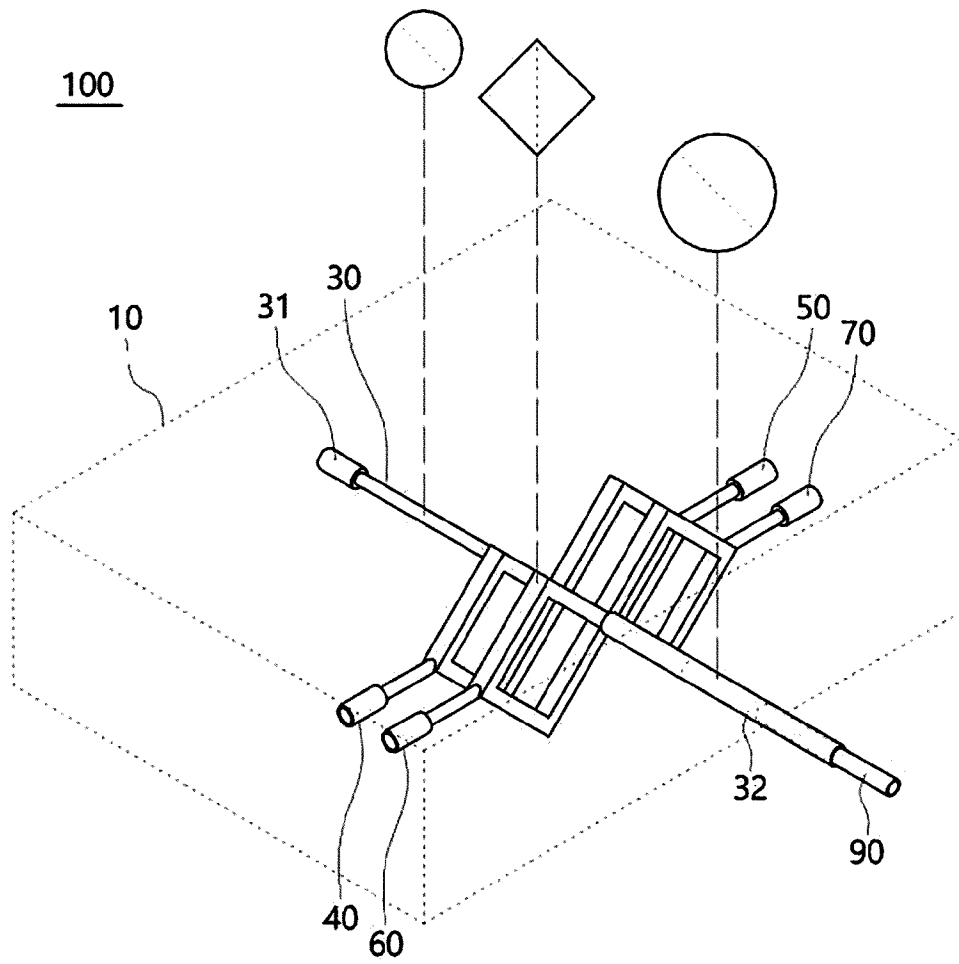
상기 마이크로 킬레이터는 결석증(lithiasis) 진단 또는 결석 제거용으로 사용되는, 마이크로 킬레이터.

- [청구항 33] 제18 항의 외부 자극 반응성 마이크로 캡슐 또는 이를 포함하는 마이크로 킬레이터를 치료학적 유효량으로 이를 필요로 하는 개체에게 투여하는 것을 포함하는 결석 제거 방법.
- [청구항 34] 제33 항에 있어서,
상기 개체는 신장, 요로, 위, 담낭, 침샘, 눈 또는 근육에 결석이 축적된 환자인, 결석 제거 방법.
- [청구항 35] 제18 항의 외부 자극 반응성 마이크로 캡슐 또는 이를 포함하는 마이크로 킬레이터를 치료학적 유효량으로 이를 필요로 하는 개체에게 투여하는 것을 포함하는 요로결석증 치료 방법.
- [청구항 36] 제18 항의 외부 자극 반응성 마이크로 캡슐 또는 이를 포함하는 마이크로 킬레이터를 개체에게 투여하는 것을 포함하는 결석증 진단 방법.
- [청구항 37] 제18 항의 외부 자극 반응성 마이크로 캡슐 또는 이를 포함하는 마이크로 킬레이터를 포함하는 결석증 진단용 키트.

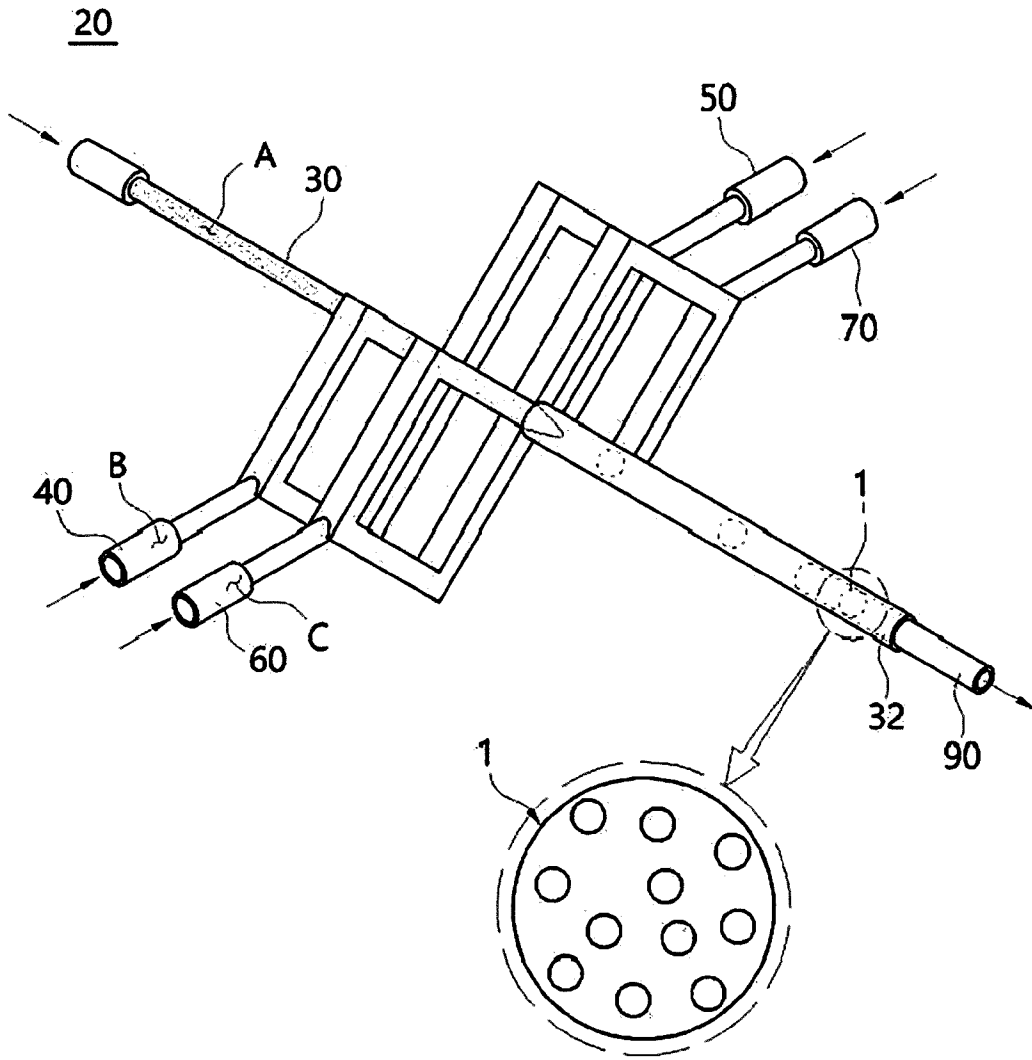
[도1]



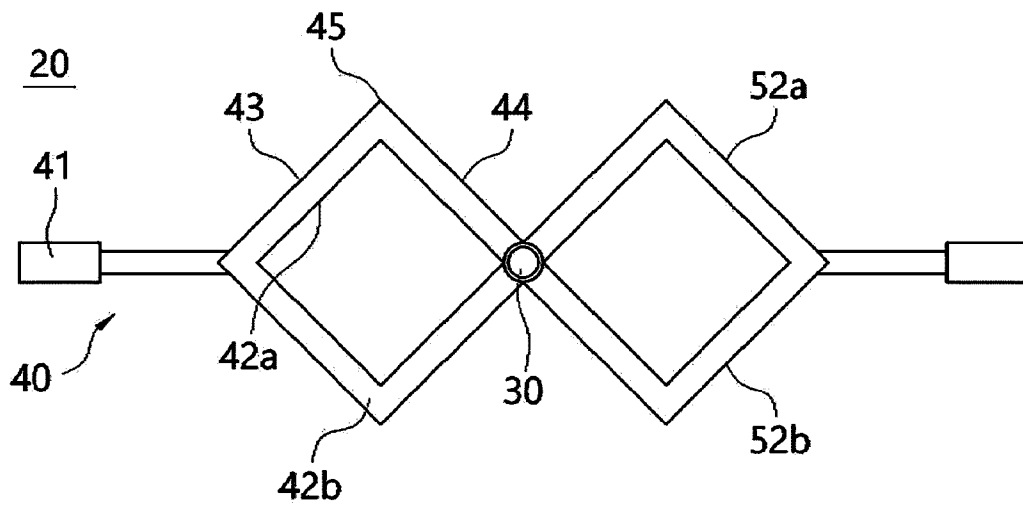
[도2]



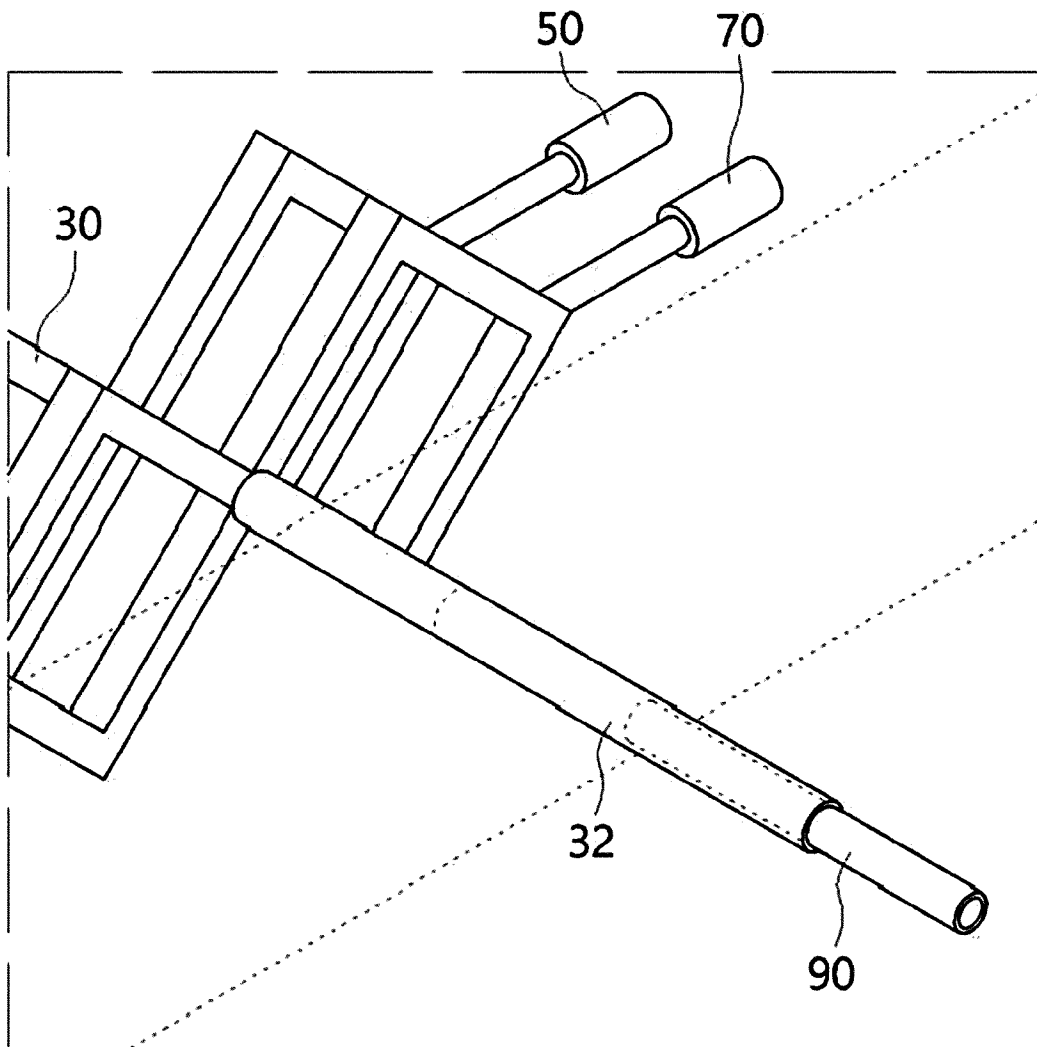
[도3]



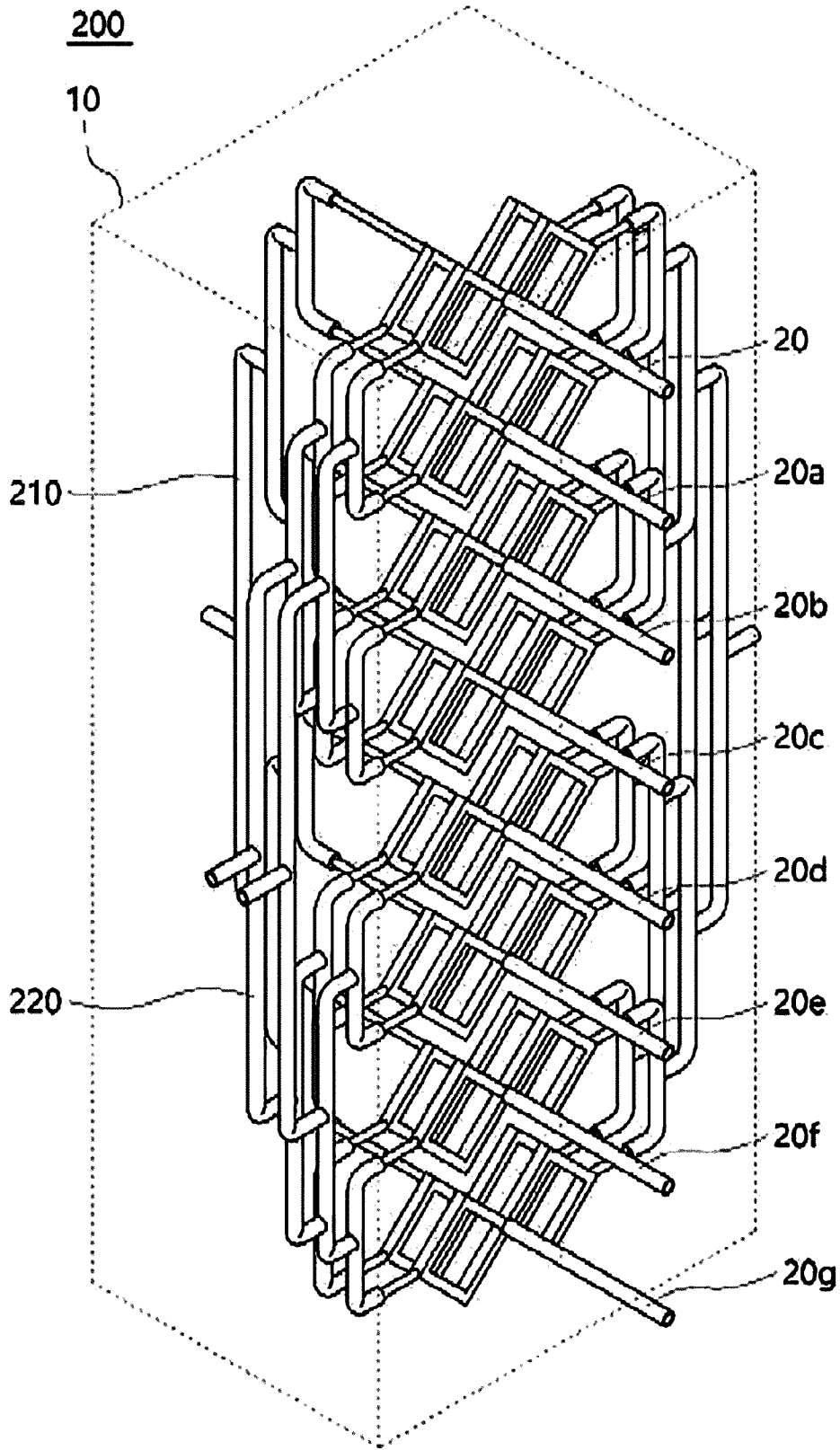
[도4]



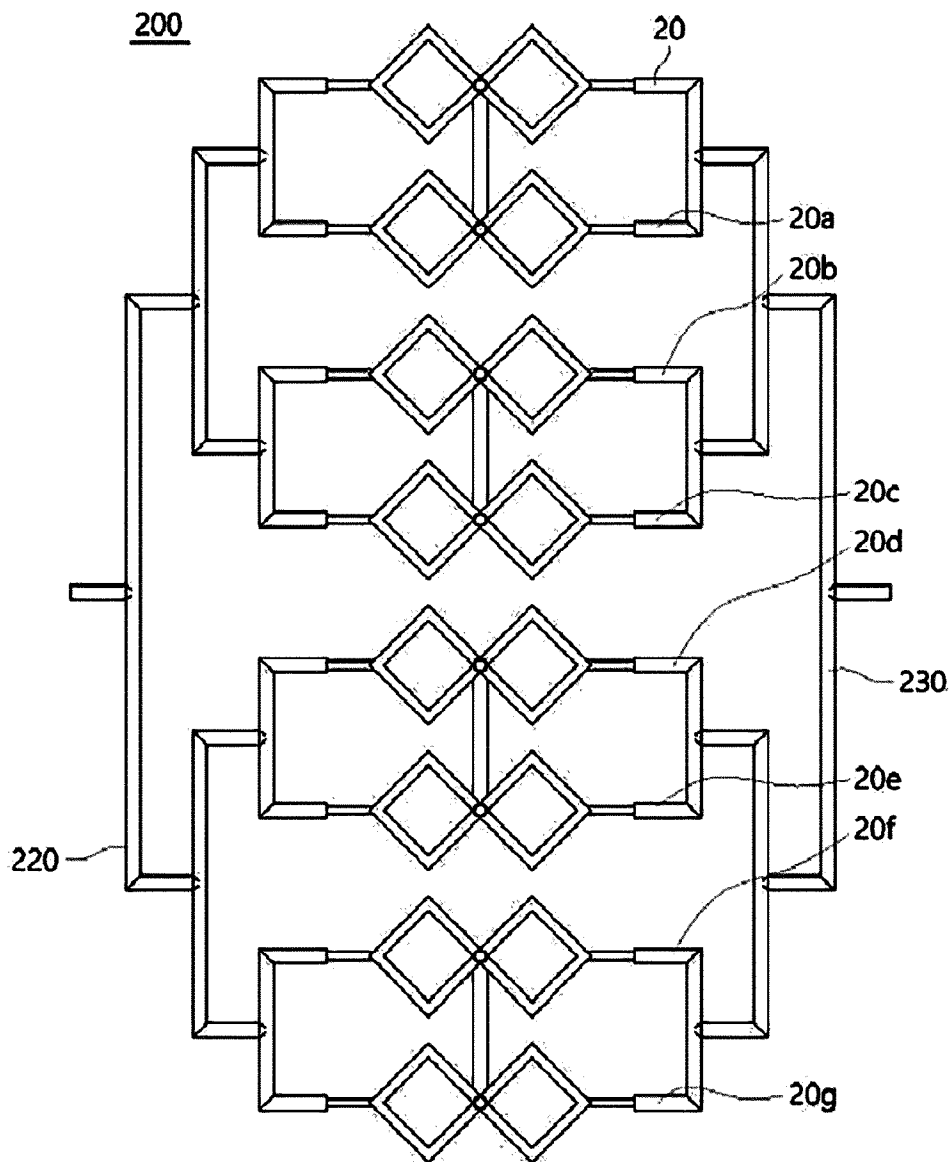
[도5]



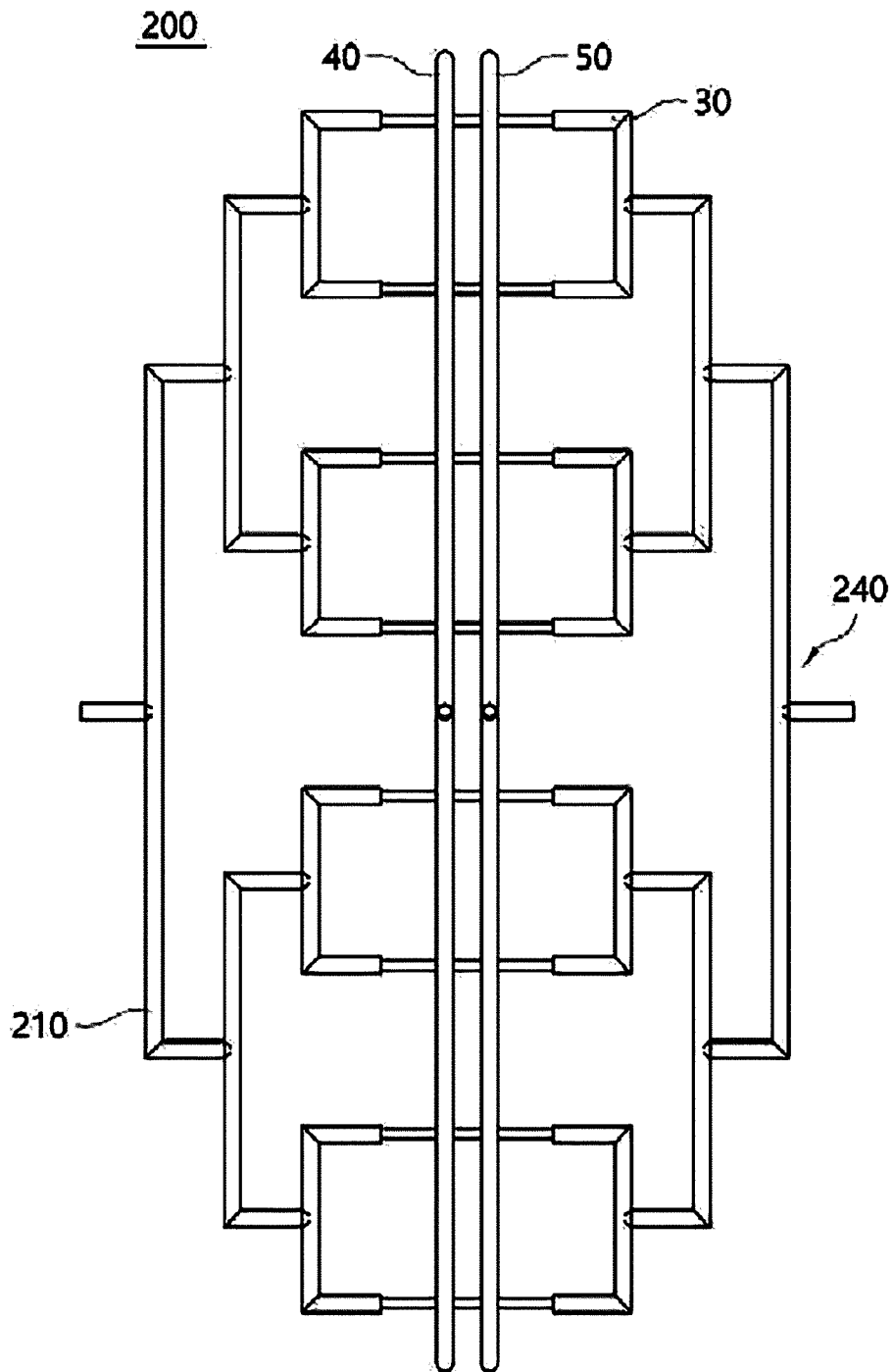
[도6]



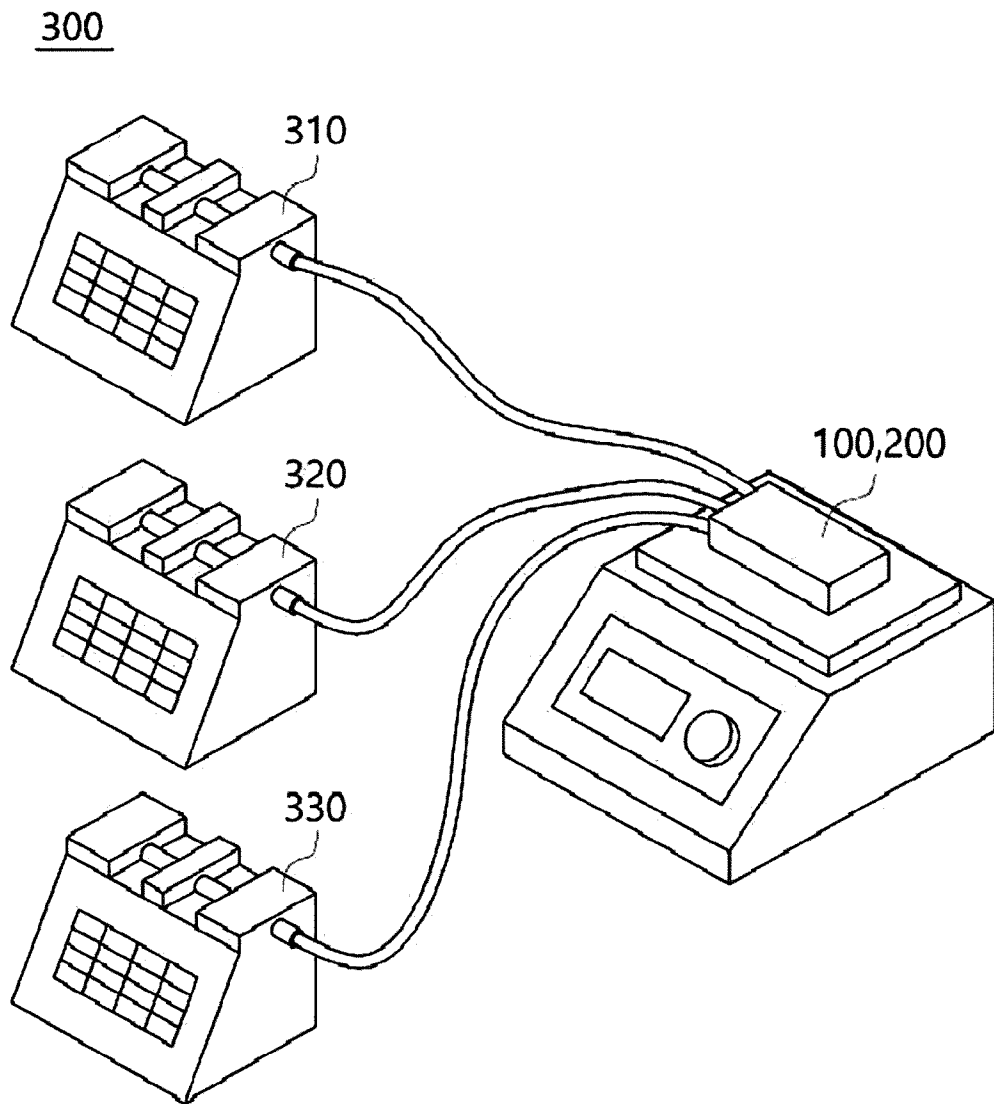
[도7]



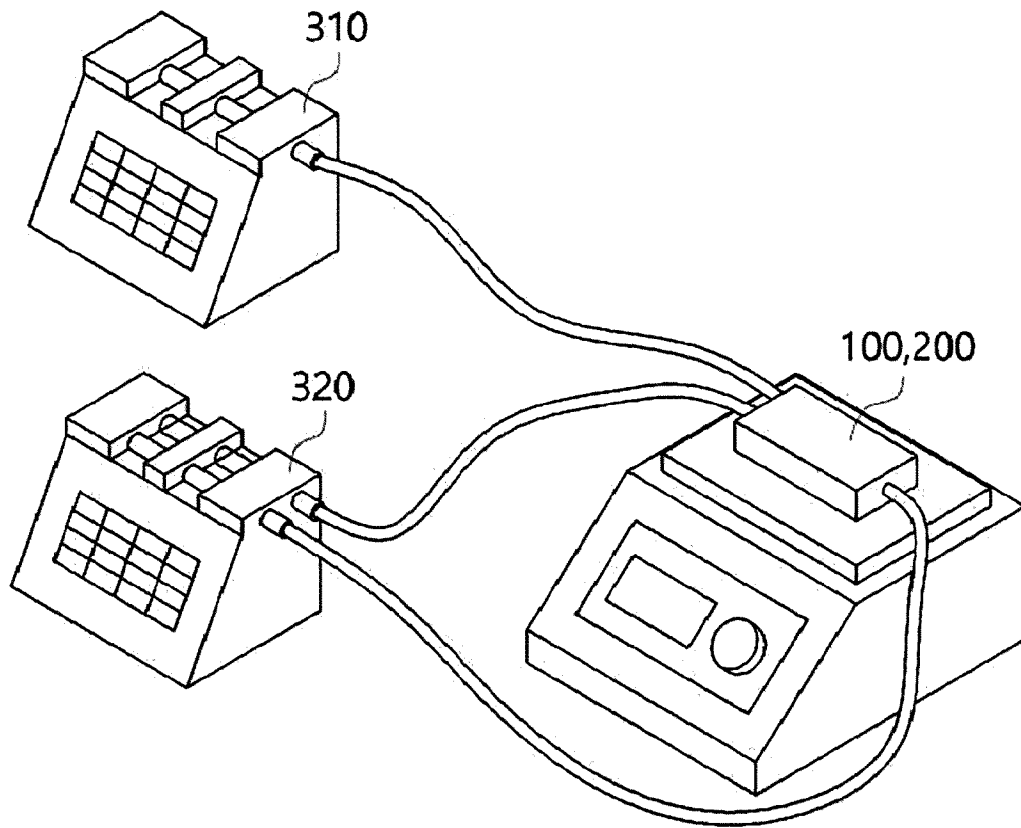
[도8]



[도9]

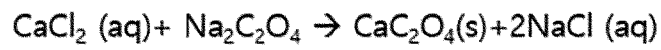


[도10]

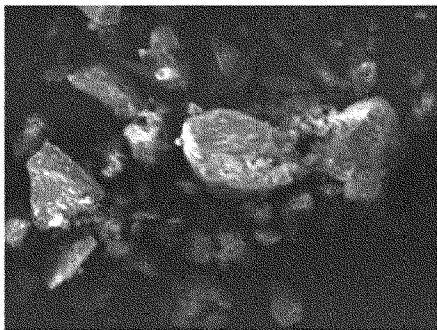
300

[도11]

신장결석모사체 (CaOx)

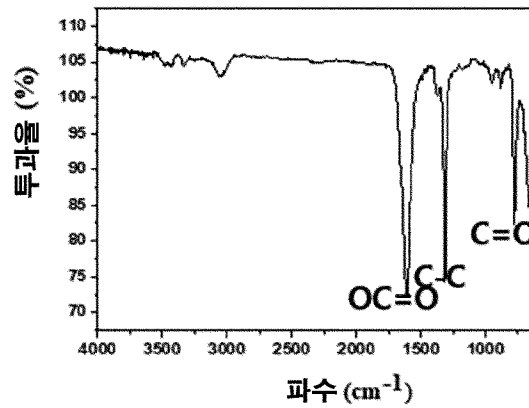


주사전자 현미경 (SEM)

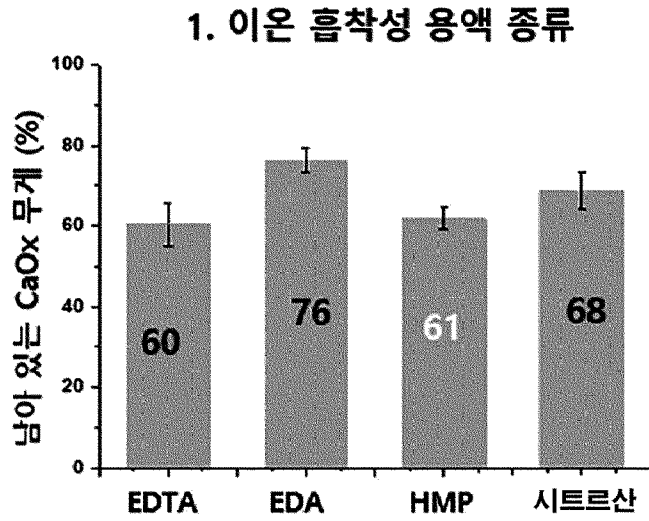


불용성 침전물

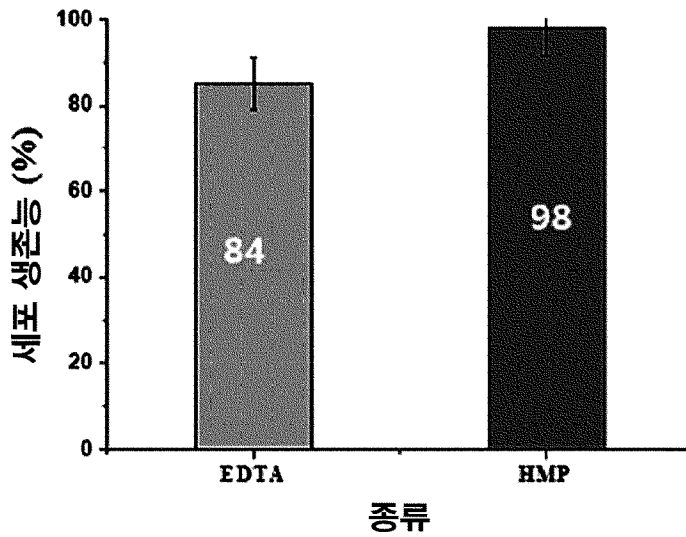
푸리에 변환 적외선 (FT-IR)



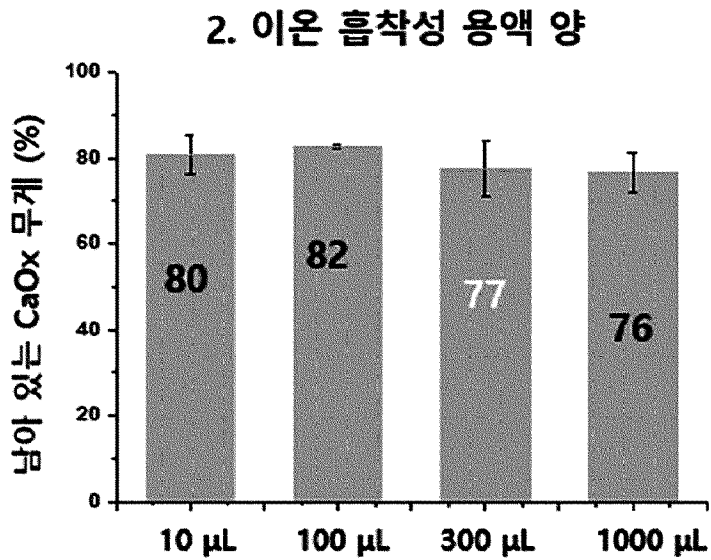
[도 12a]



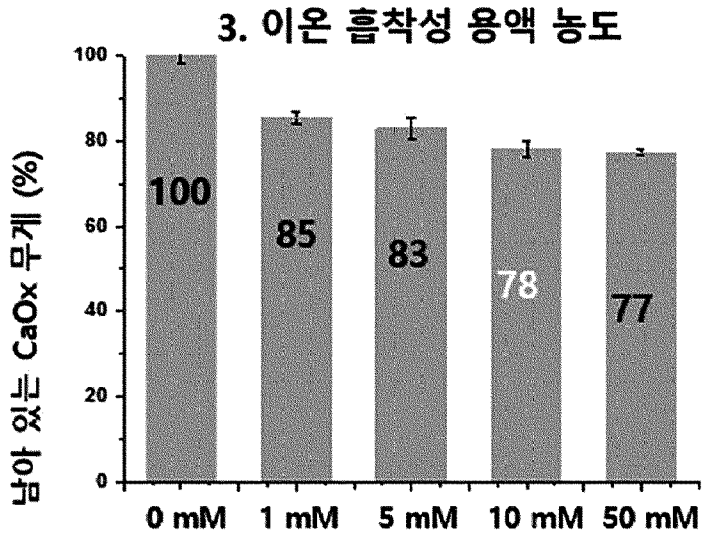
[도 12b]



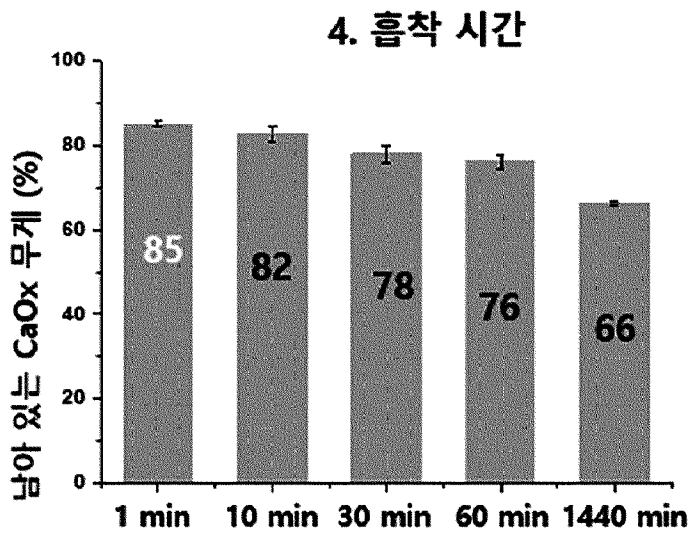
[도 12c]



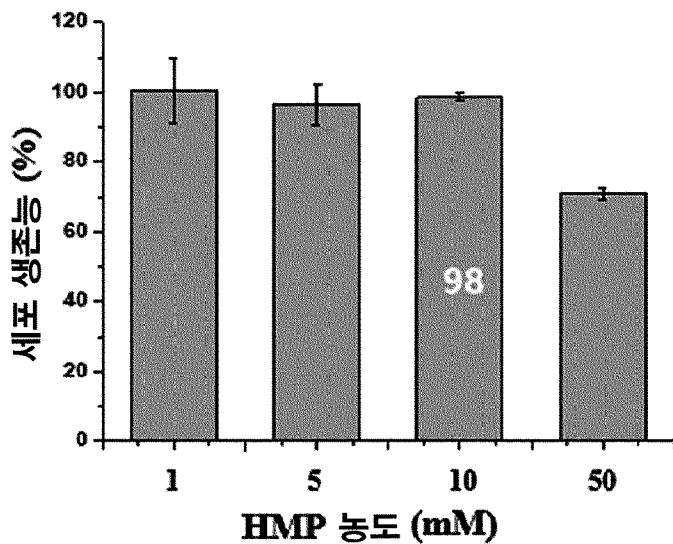
[도12d]



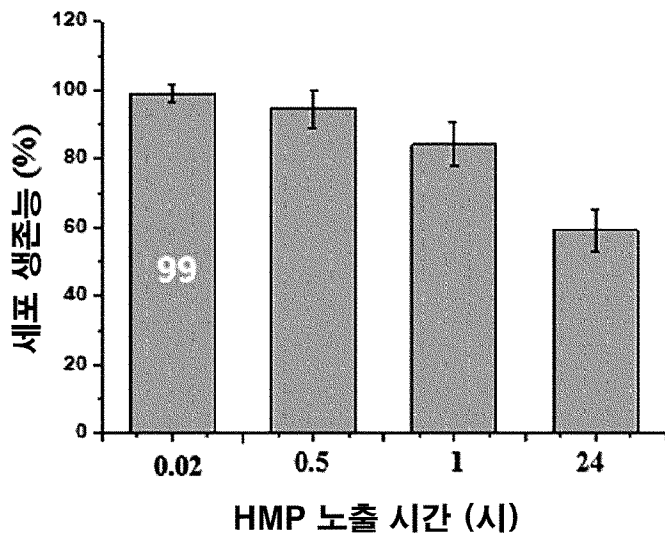
[도12e]



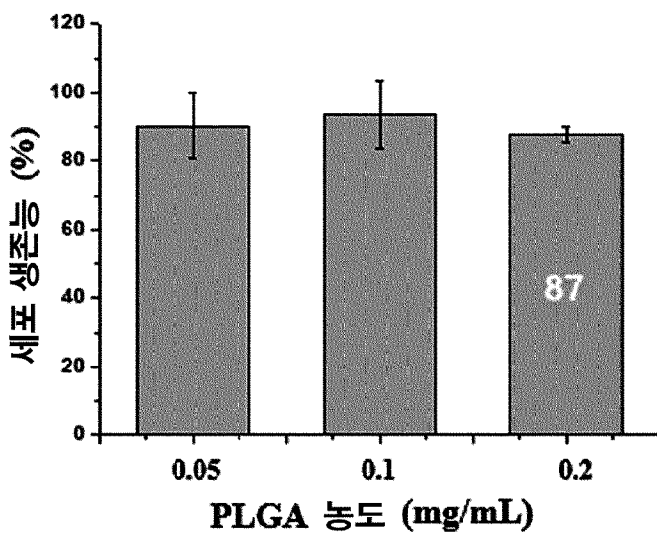
[도13a]



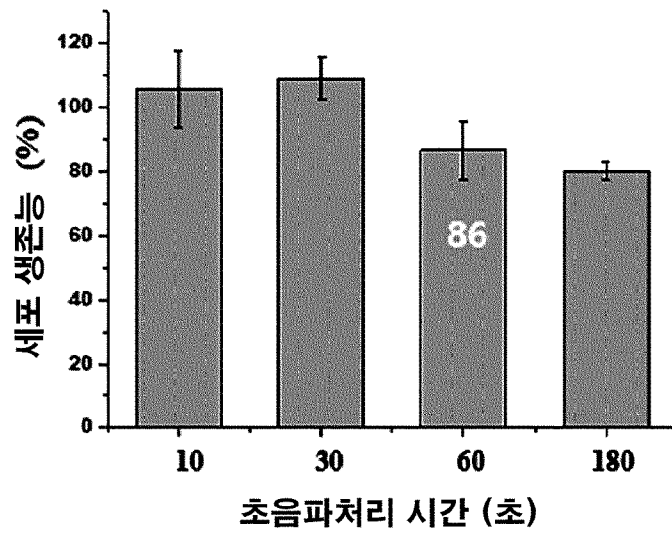
[도 13b]



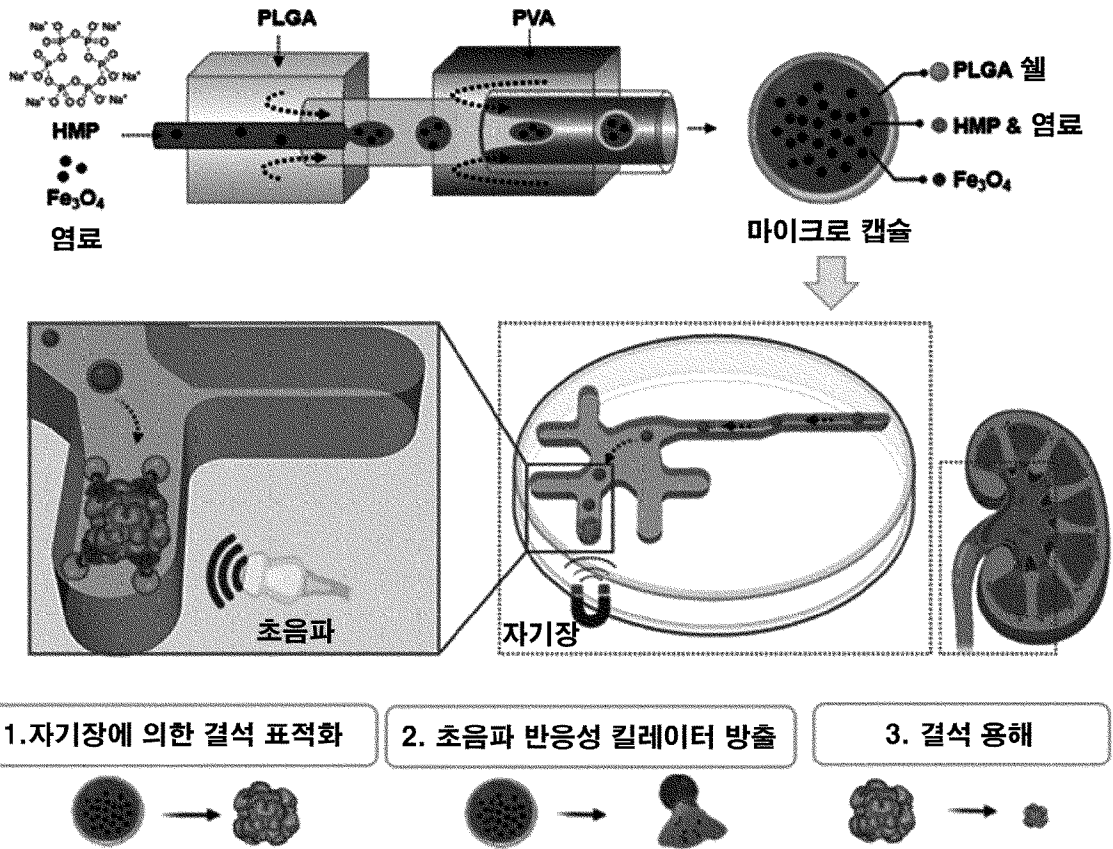
[도 13c]



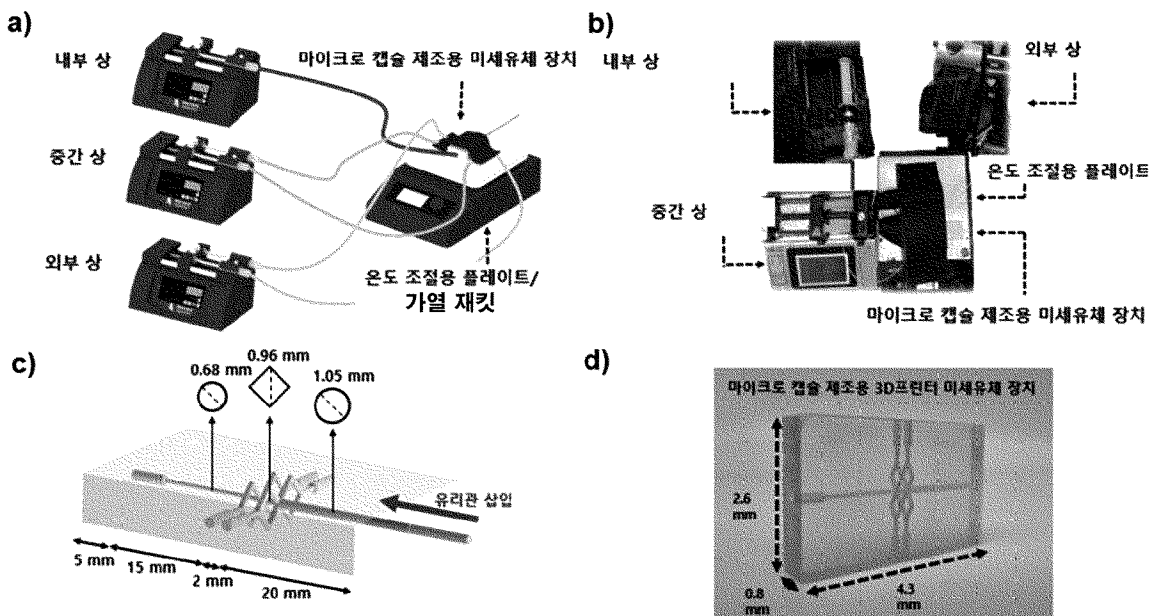
[도 13d]



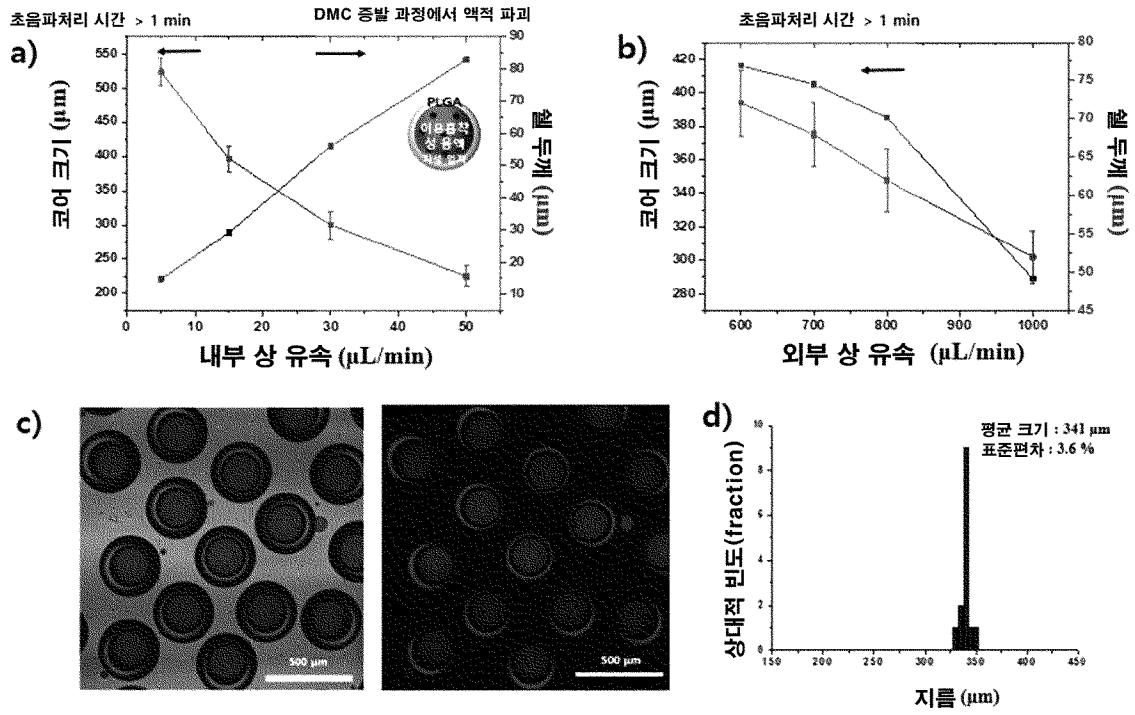
[도14]



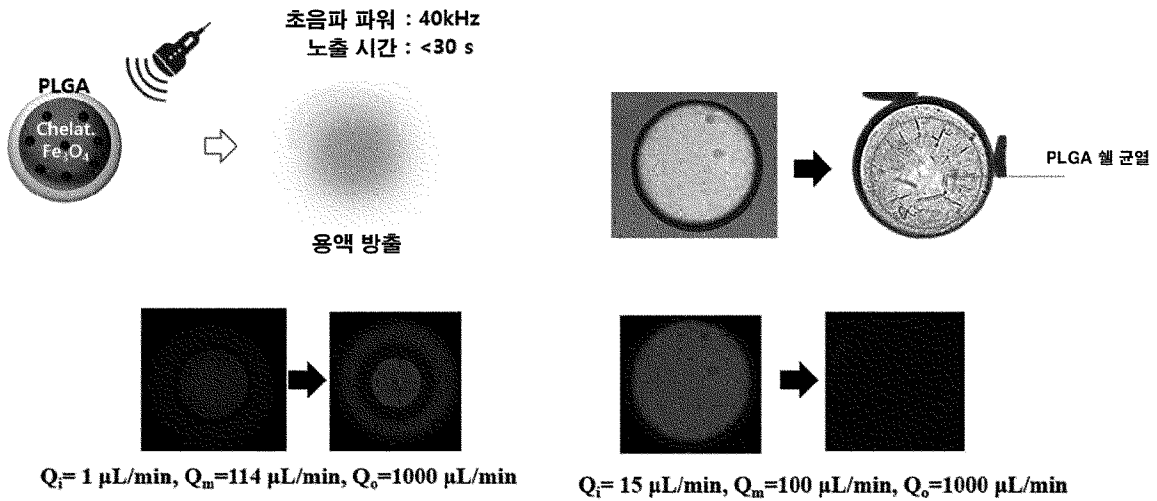
[도15]



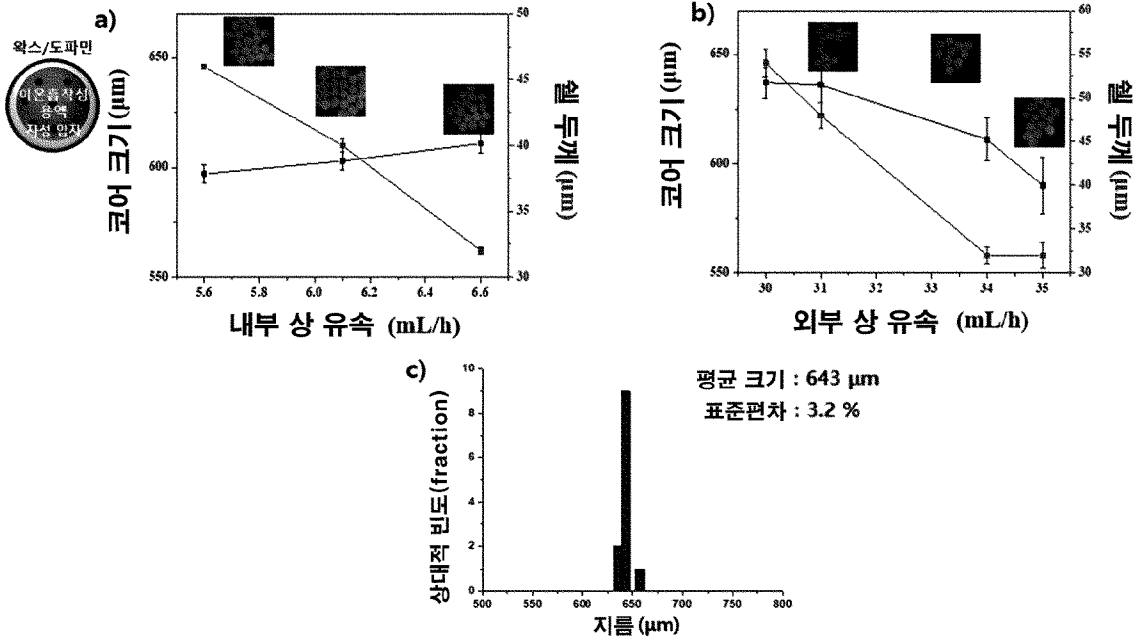
[도16]



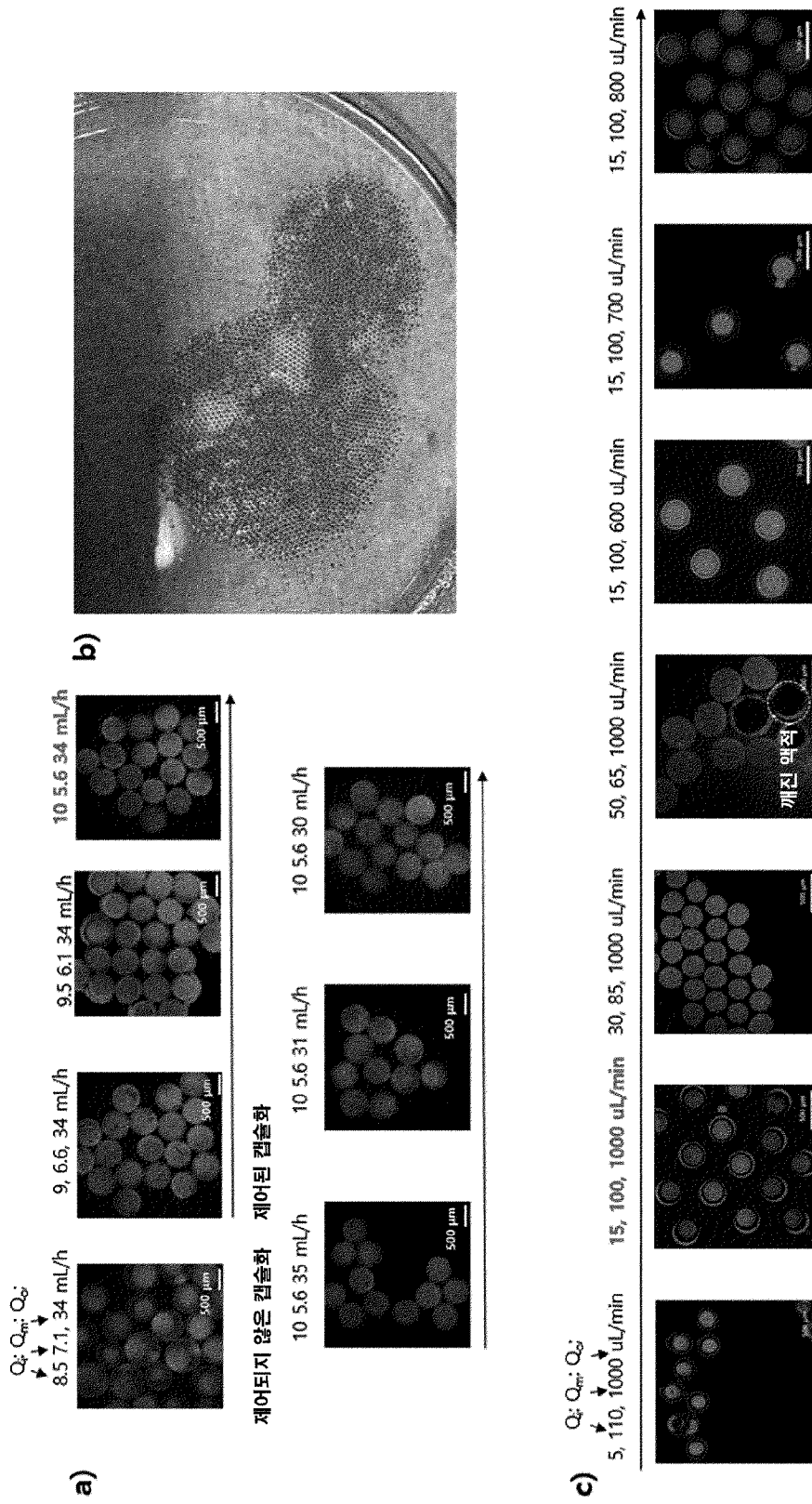
[도17]



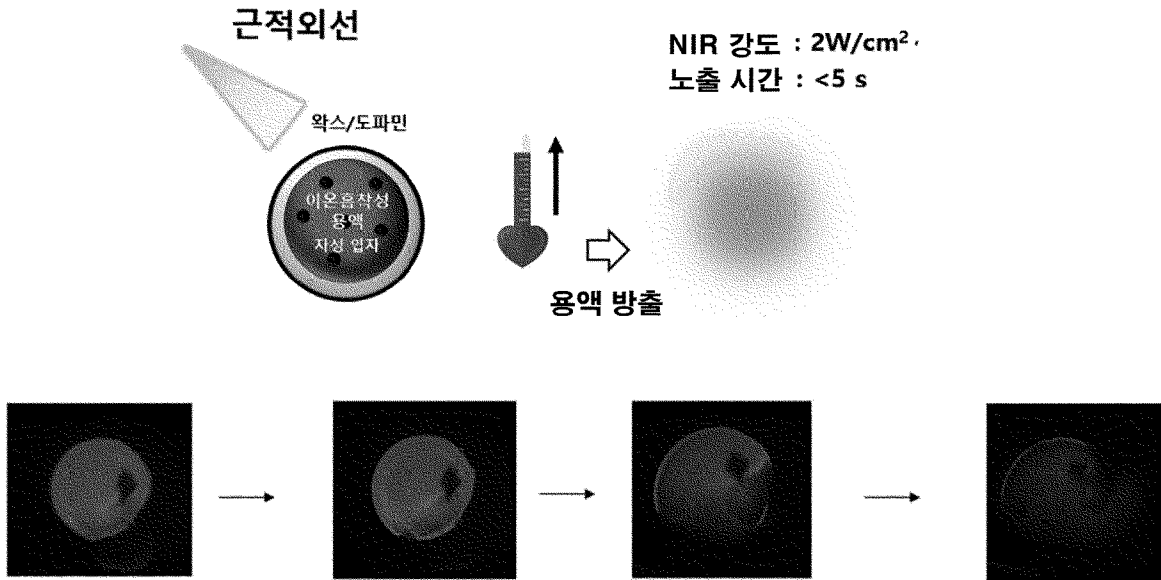
[도 18]



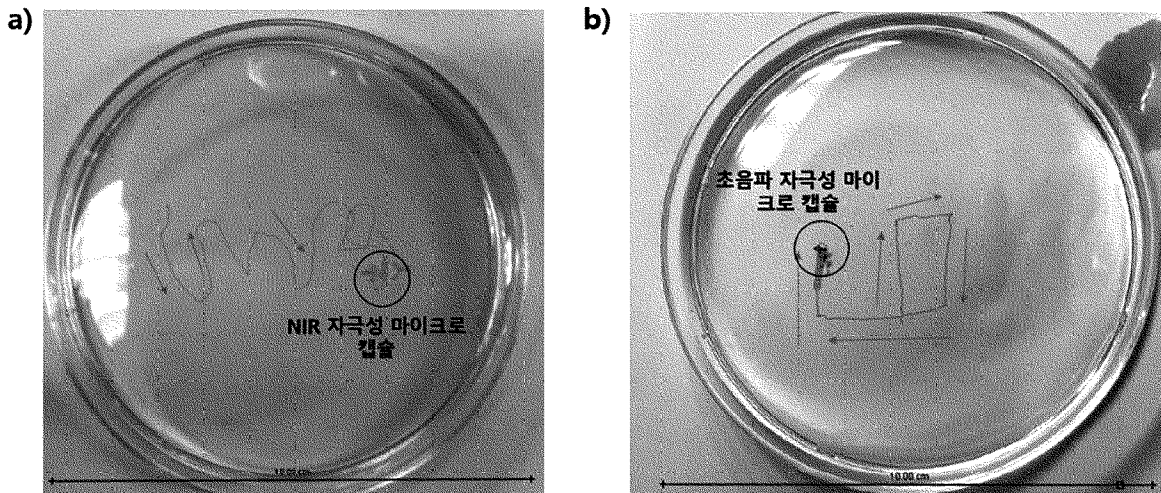
[도 19]



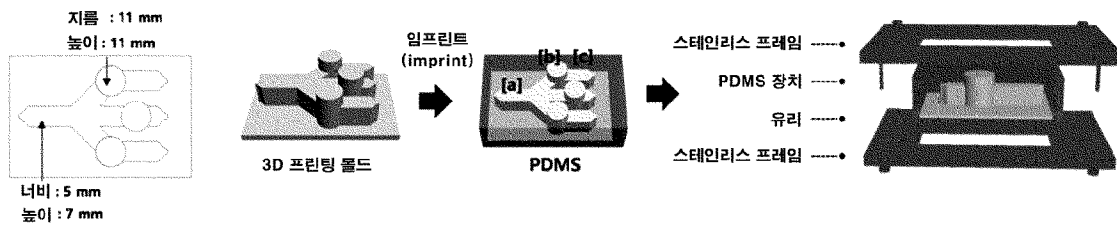
[도20]



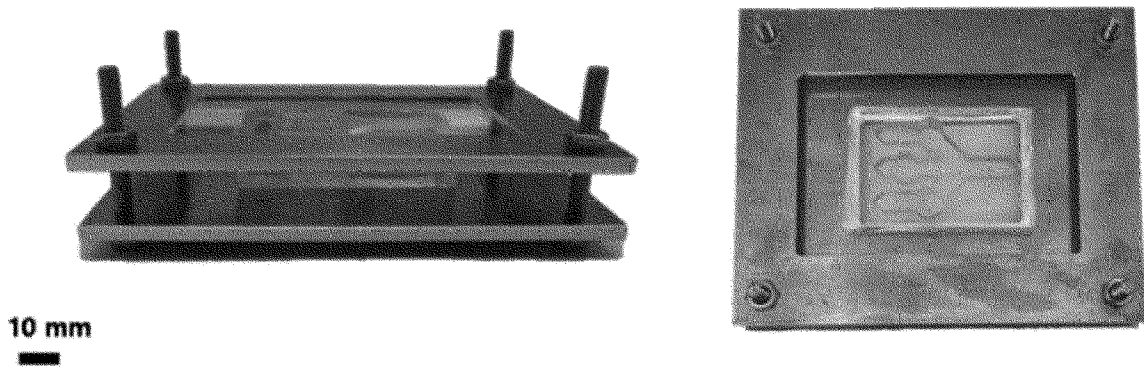
[도21]



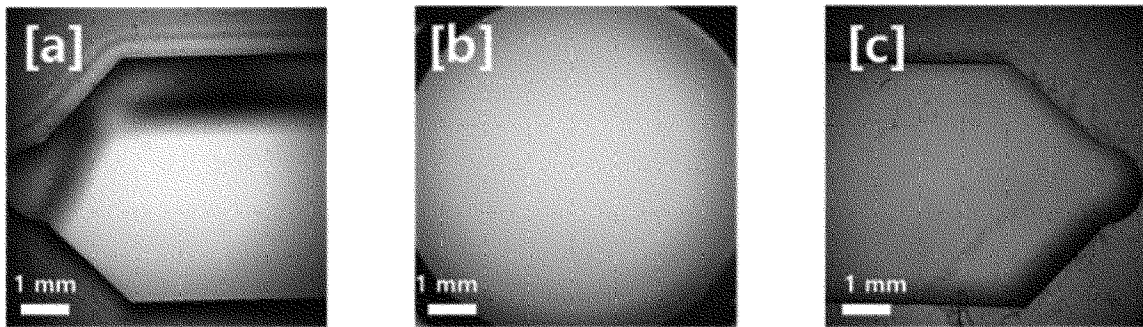
[도22a]



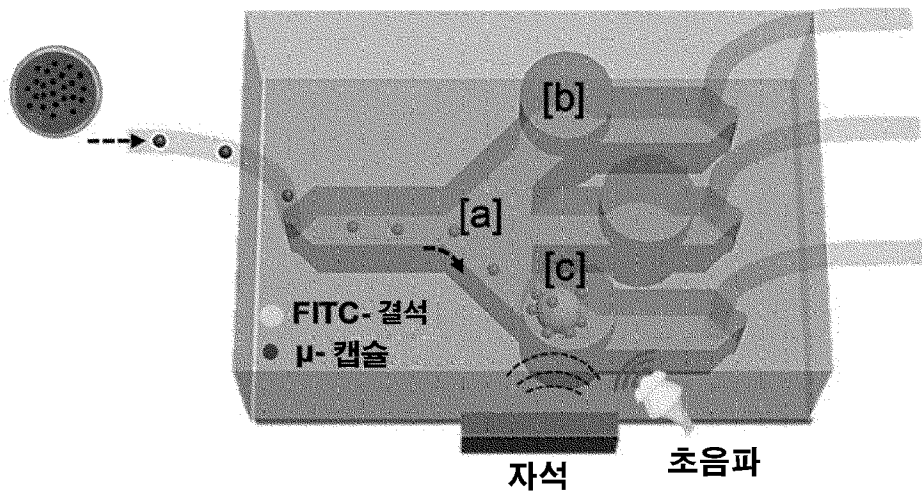
[도22b]



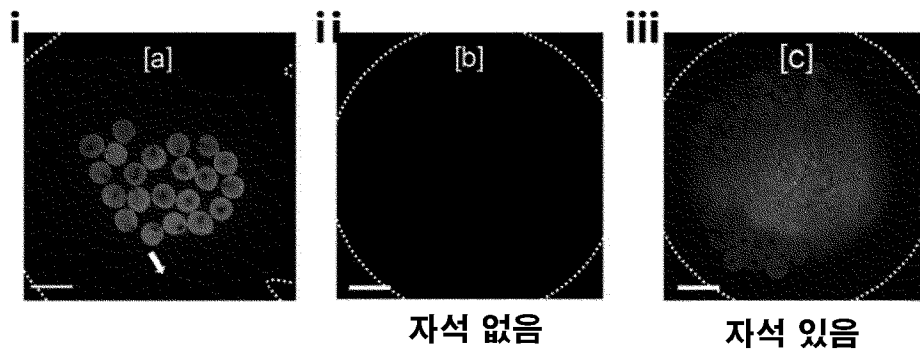
[도22c]



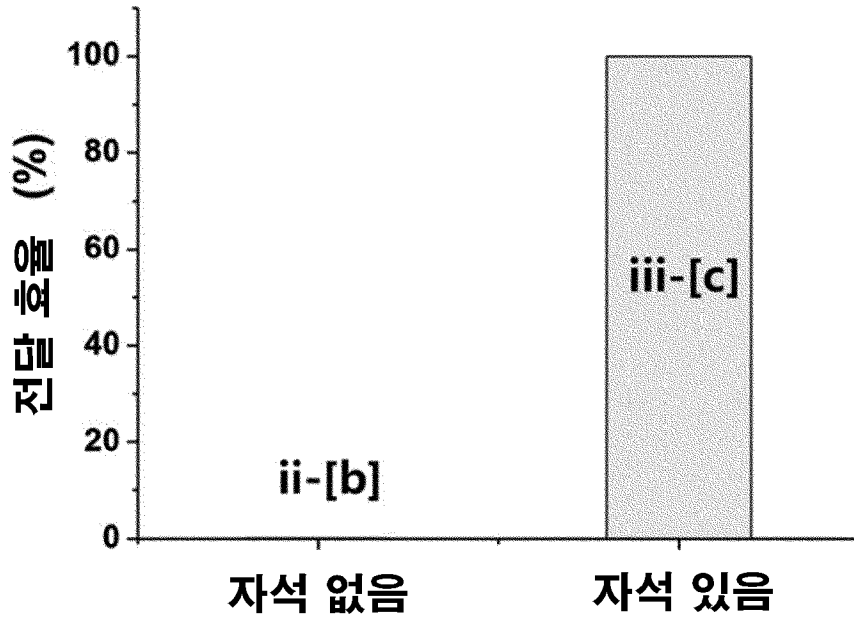
[도23a]



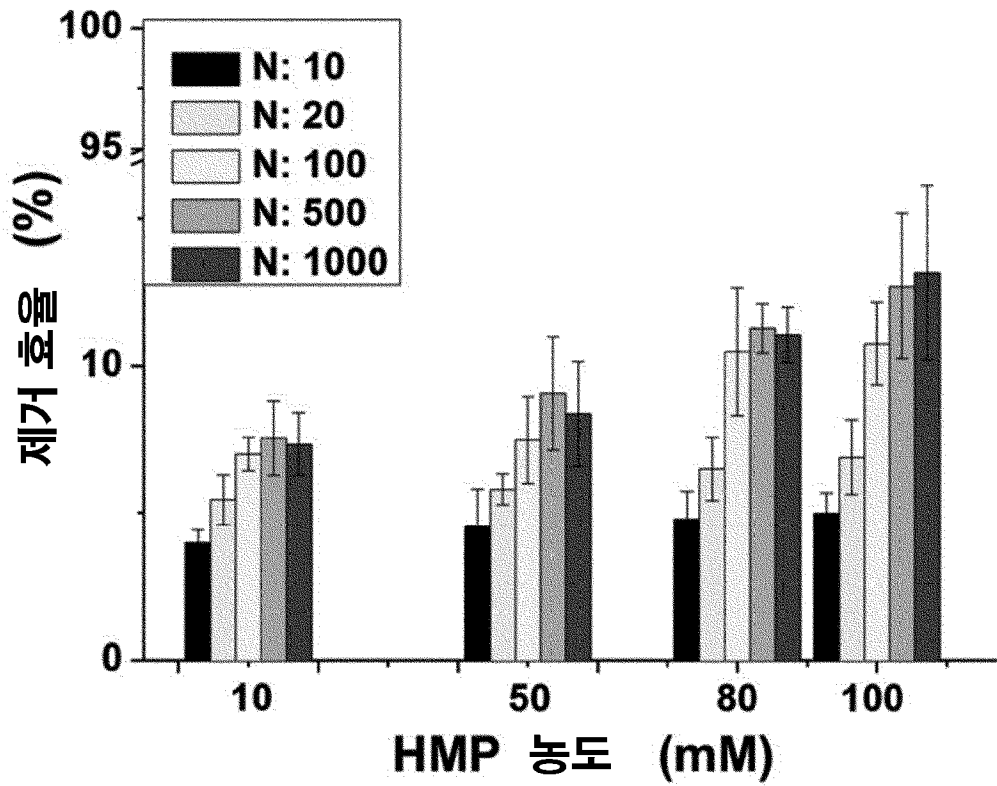
[도23b]



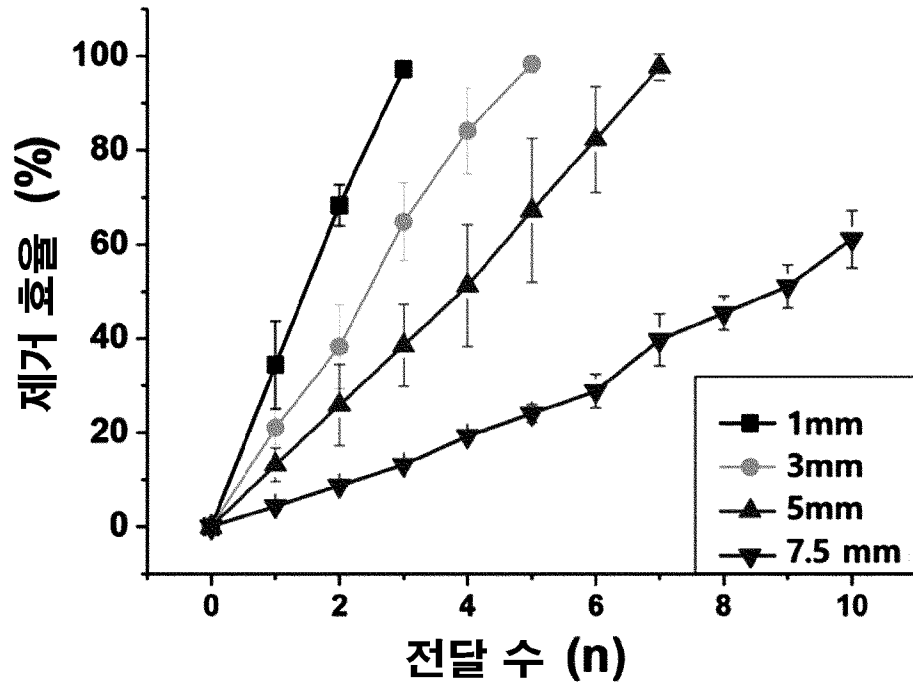
[도23c]



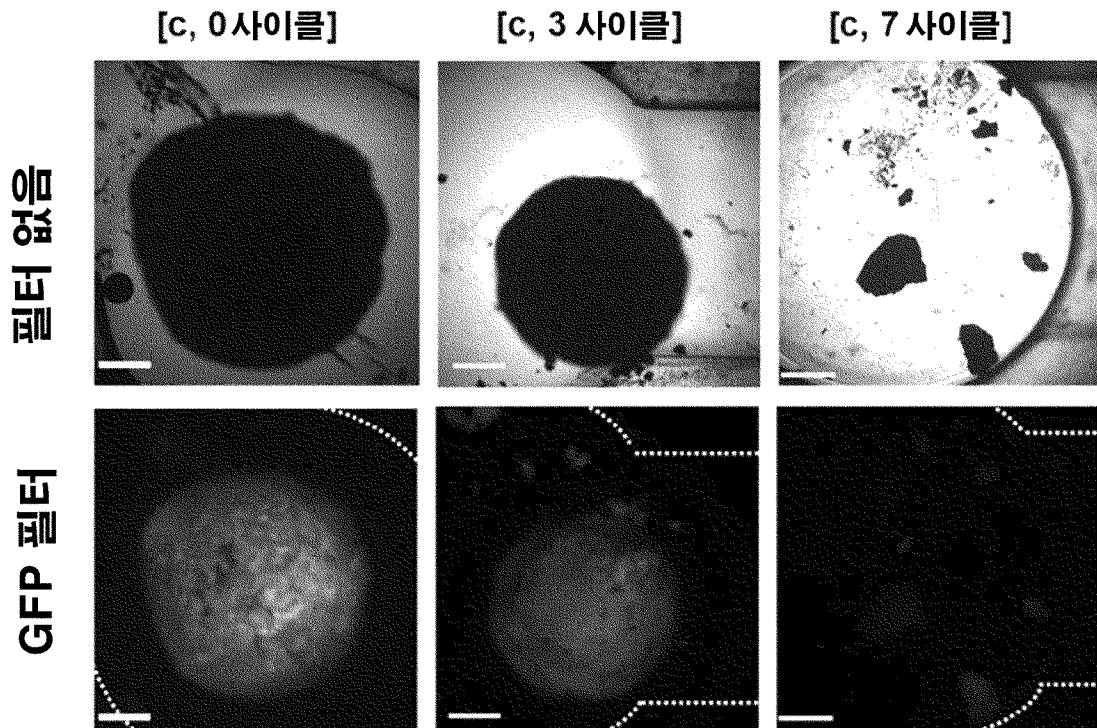
[도23d]



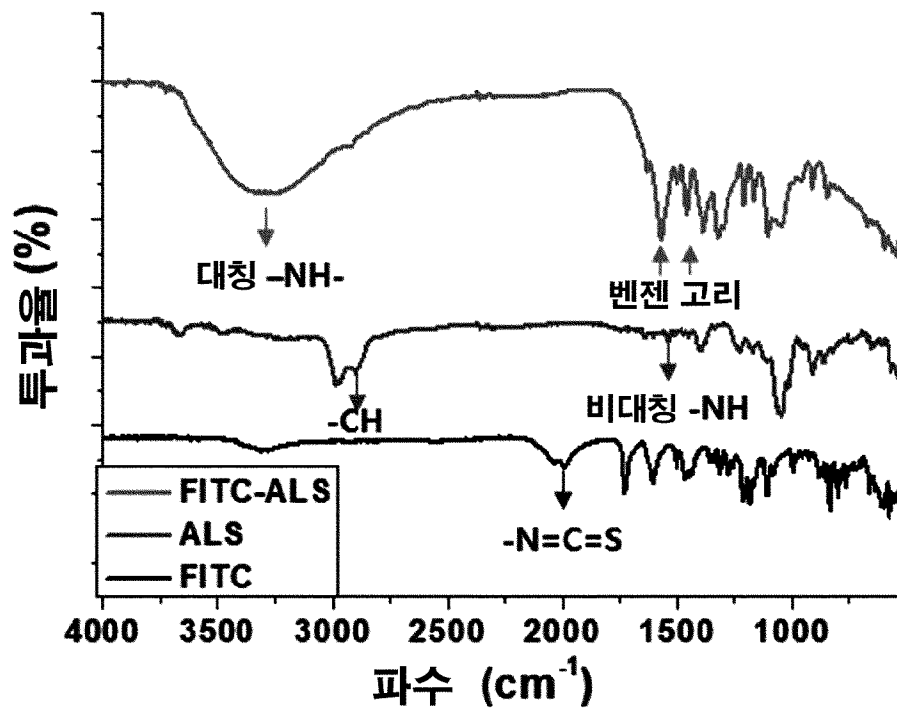
[도23e]



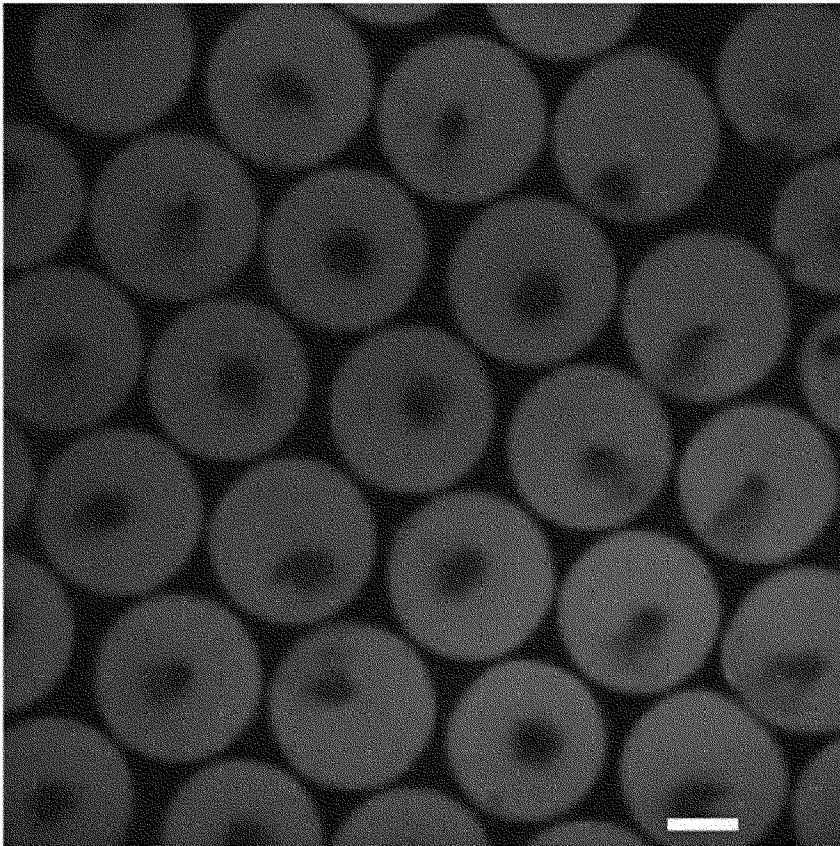
[도23f]



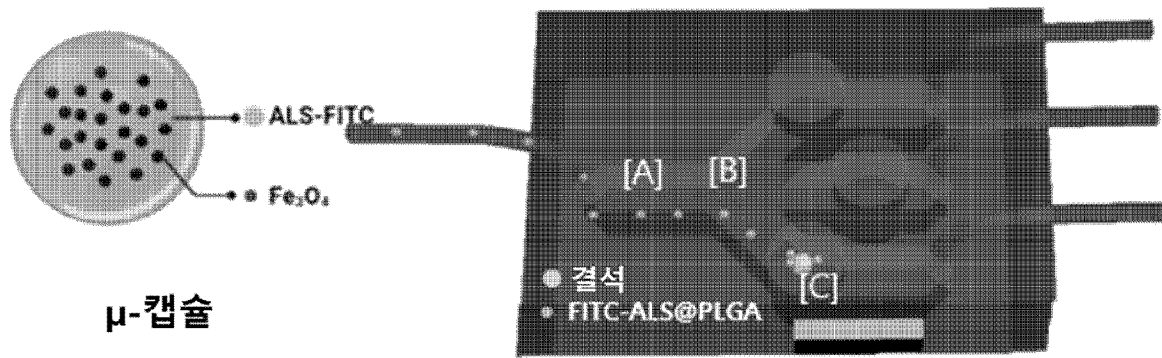
[도24a]



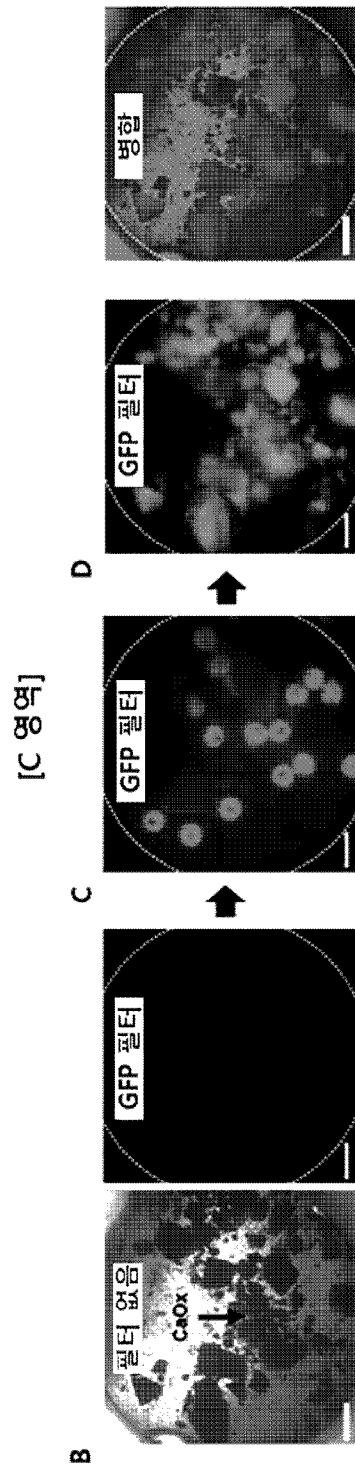
[도24b]



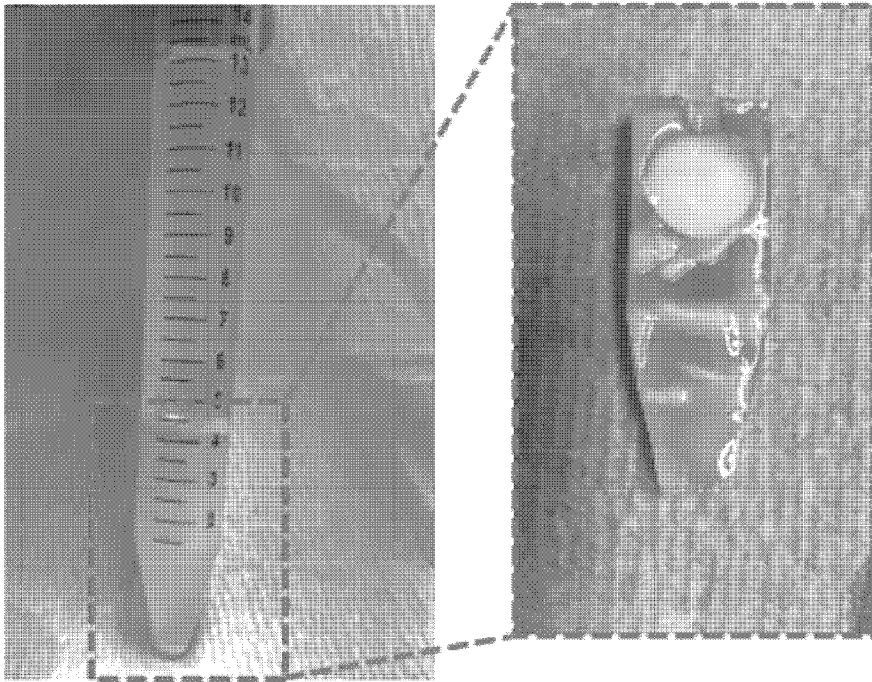
[도25a]



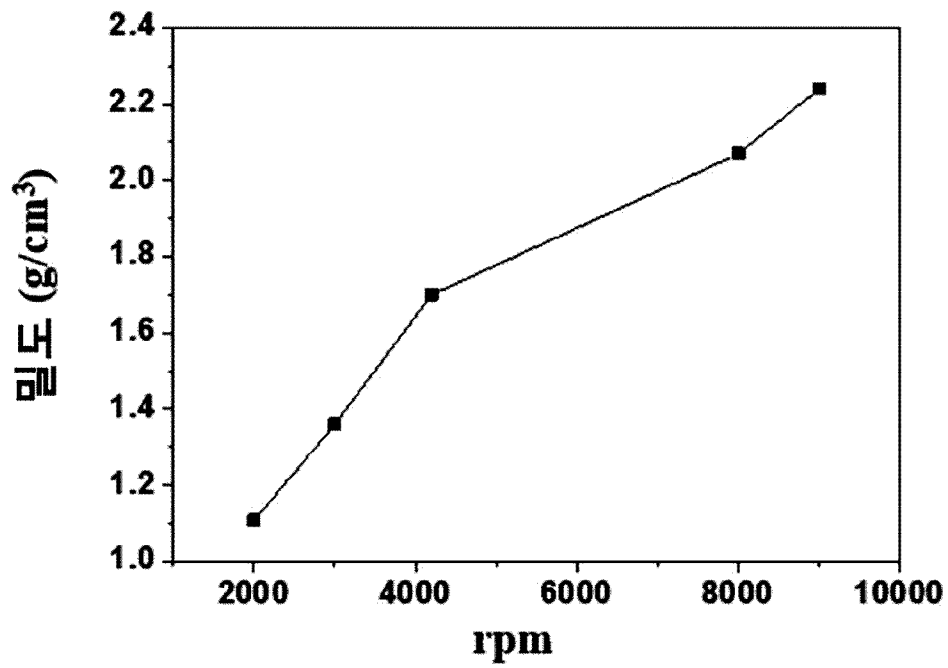
[도25b]



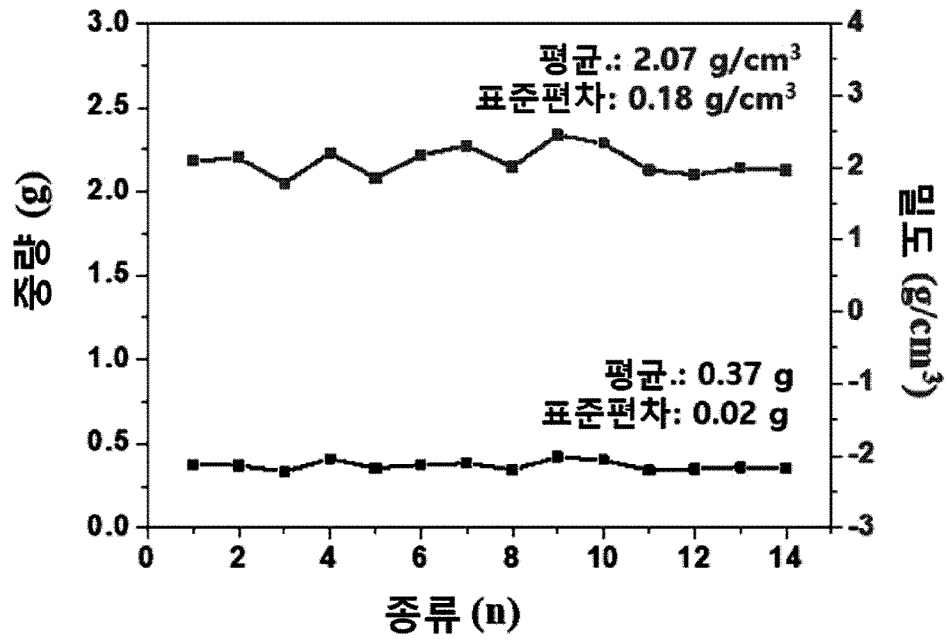
[도26a]

**3D 프린팅 몰드**

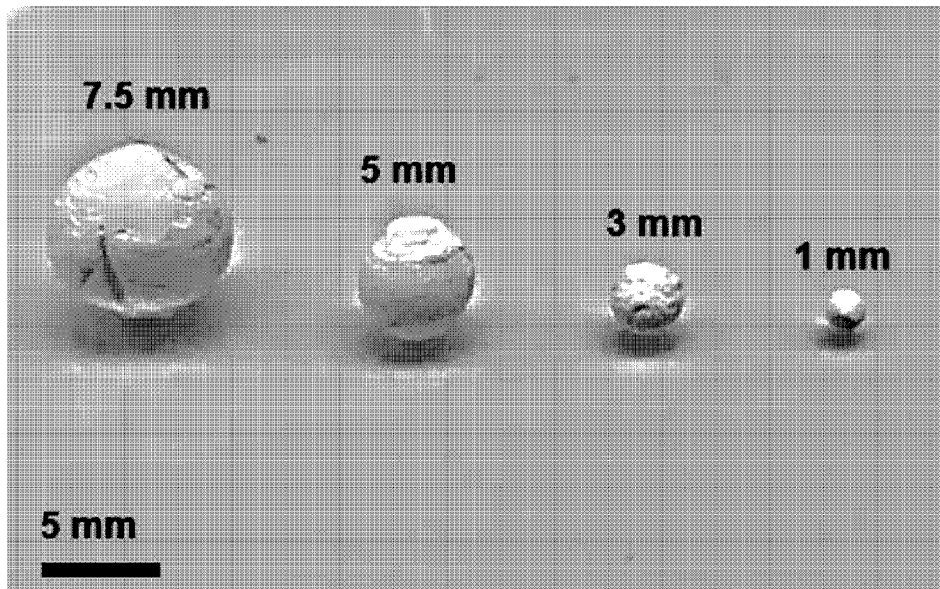
[도26b]



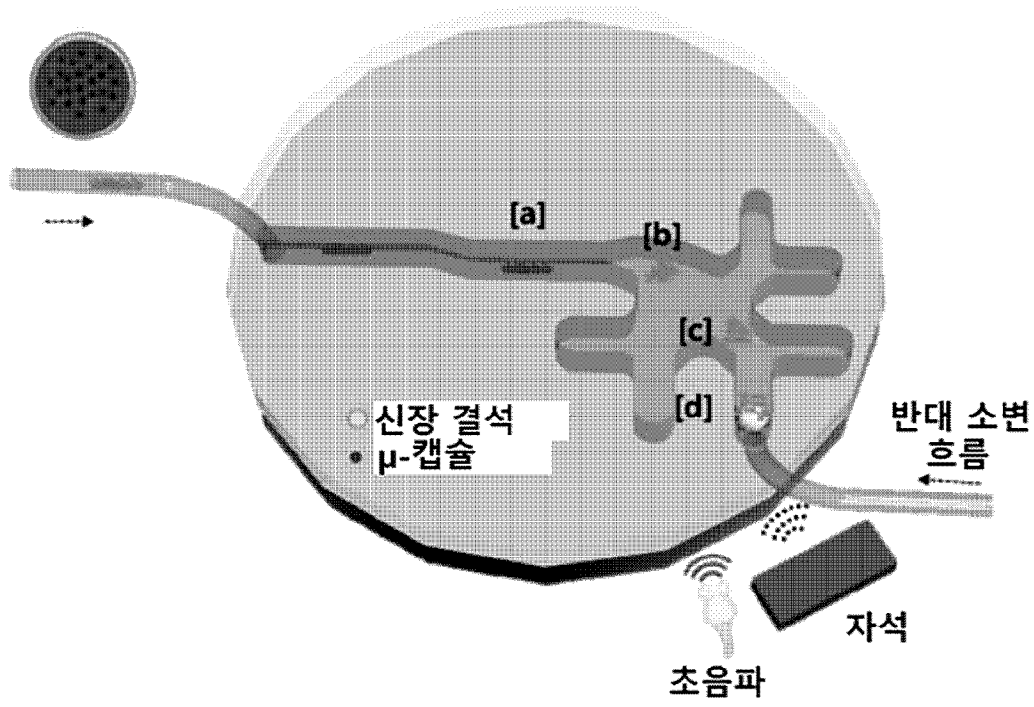
[도26c]



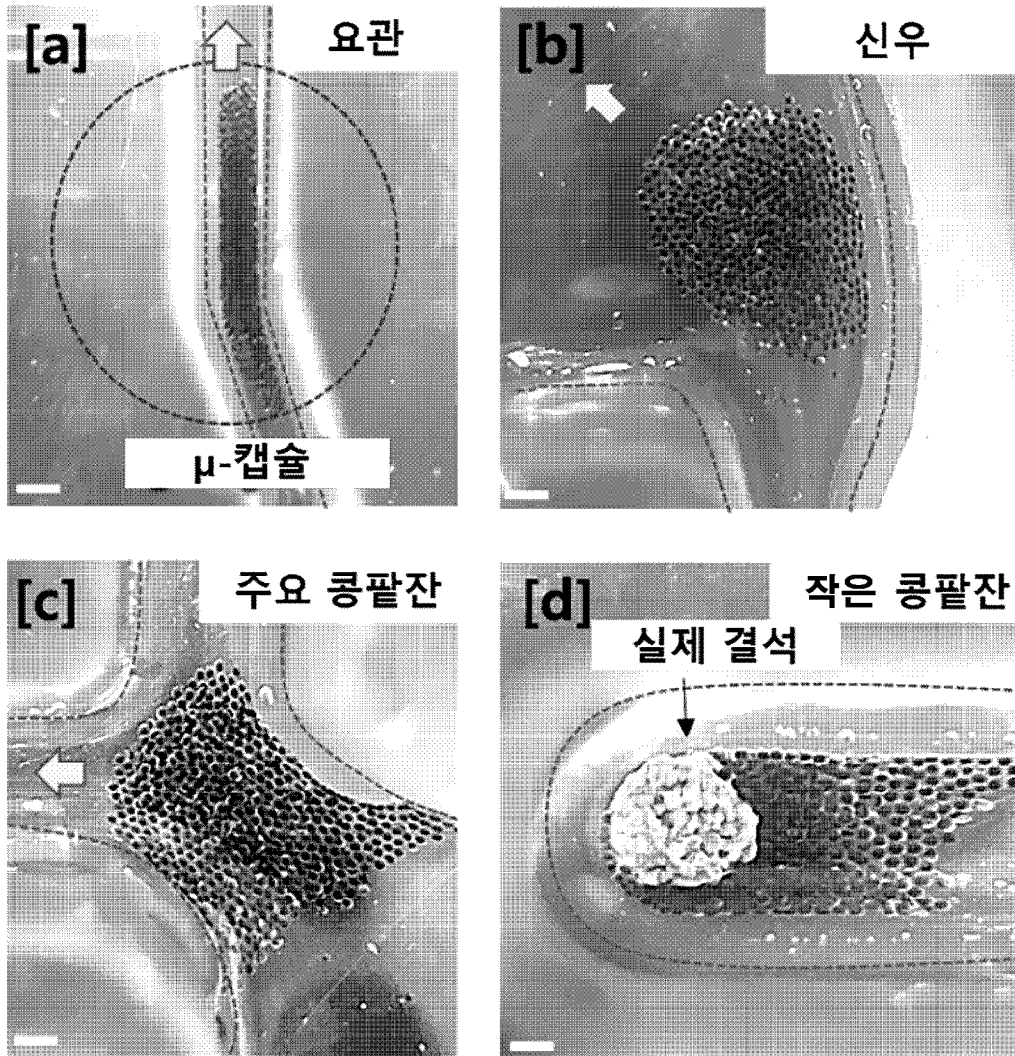
[도26d]



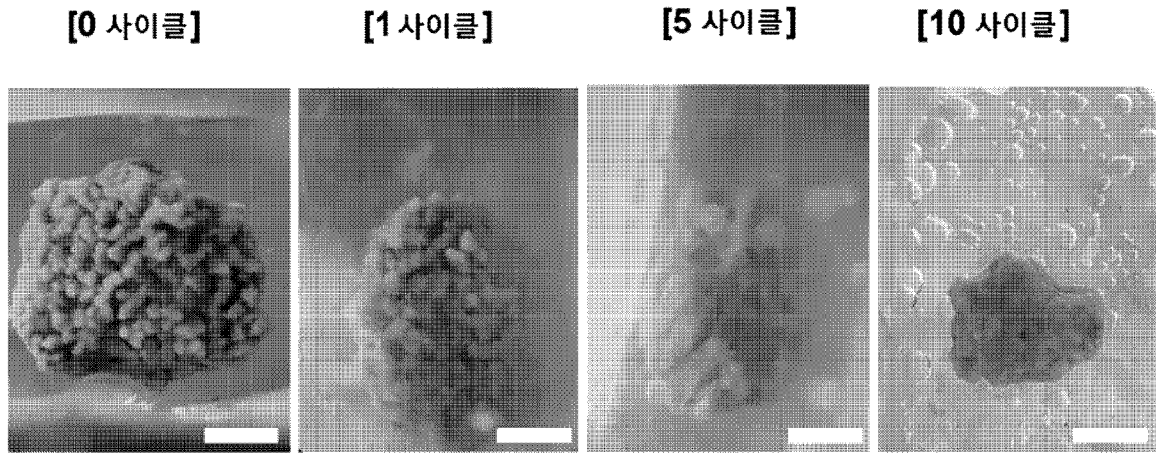
[도27a]



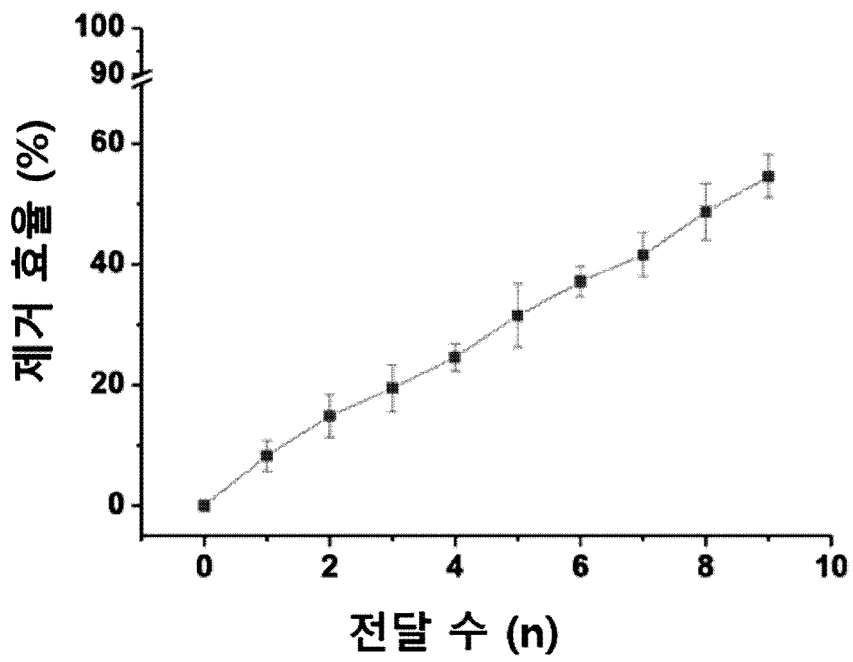
[도27b]



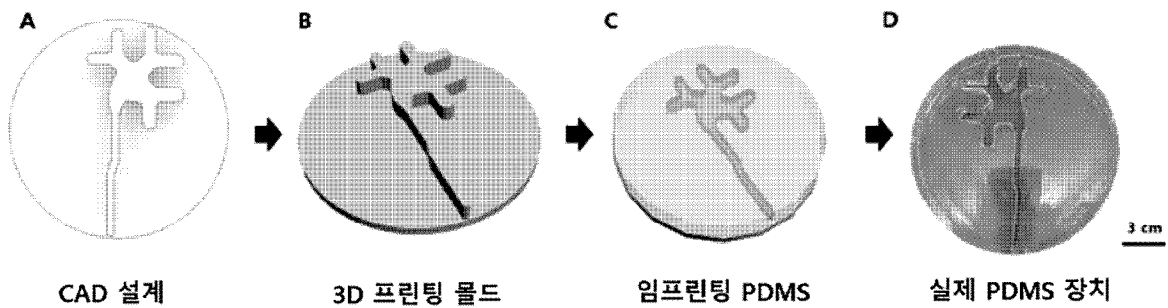
[도27c]



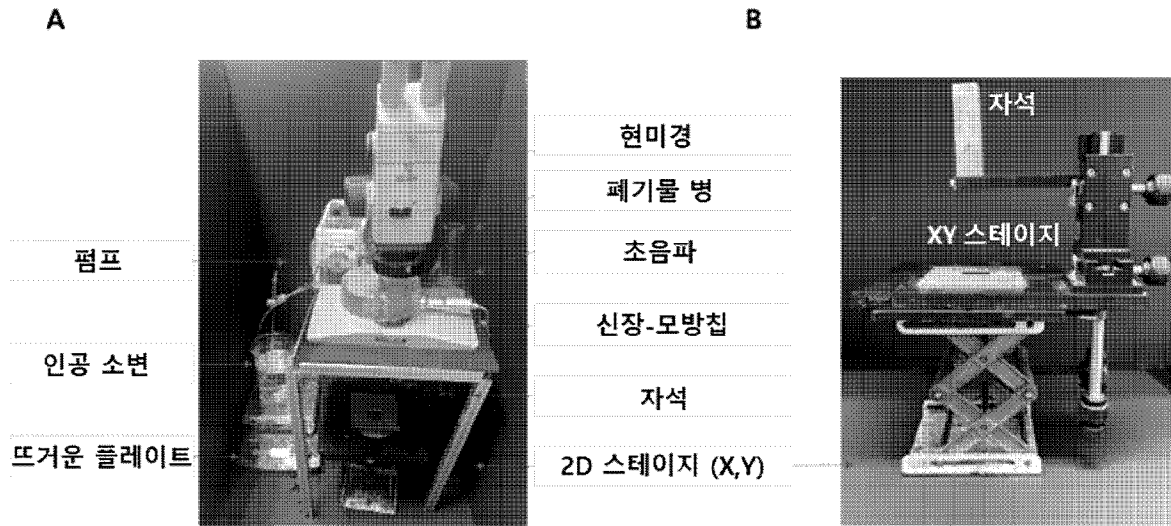
[도27d]



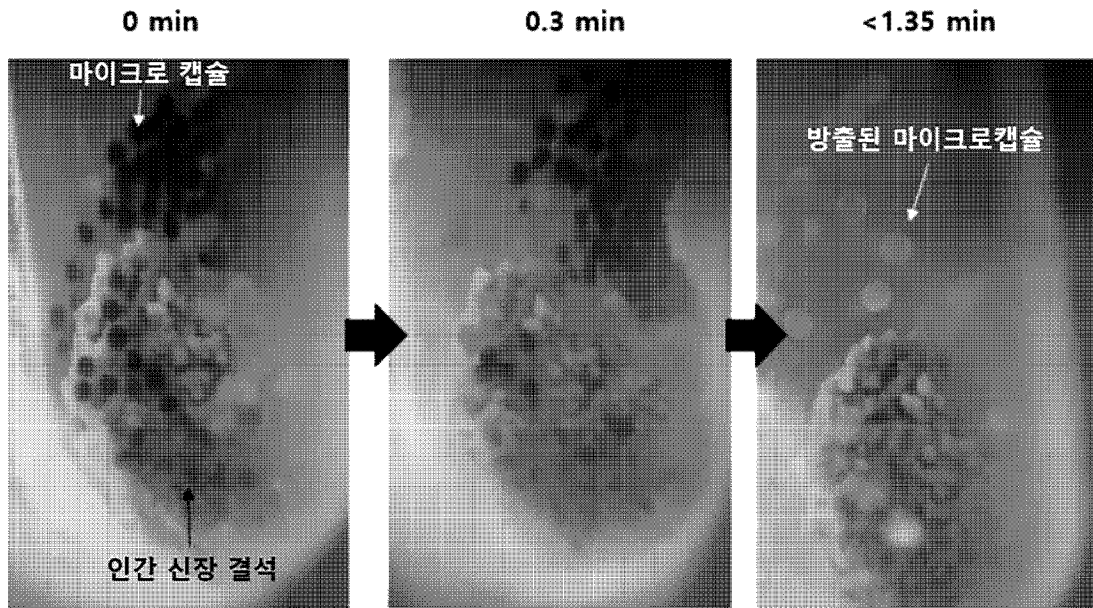
[도28]



[도29]



[도30]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2023/007310

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
B01J 13/02 (2006.01)i; B01J 19/00 (2006.01)i; B01J 20/22 (2006.01)i; B01J 20/28 (2006.01)i; A61K 9/50 (2006.01)i; A61K 33/00 (2006.01)i; A61P 39/04 (2006.01)i; A61P 13/04 (2006.01)i		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) B01J 13/02(2006.01); A61B 17/22(2006.01); A61B 17/52(2006.01); A61J 3/00(2006.01); A61K 31/195(2006.01); A61K 9/48(2006.01); B01F 33/00(2022.01); B01J 19/00(2006.01); C12M 1/34(2006.01)		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Korean utility models and applications for utility models: IPC as above Japanese utility models and applications for utility models: IPC as above		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) eKOMPASS (KIPO internal) & keywords: 마이크로캡슐(micro capsule), 코어(core), 셸(shell), 채널(channel), 지류(branch), 금속(metal), 킬레이터(chelator), 결석증(lithiasis)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	KR 10-2022-0033960 A (POSTECH RESEARCH AND BUSINESS DEVELOPMENT FOUNDATION) 17 March 2022 (2022-03-17) See claim 1; paragraphs [0046]-[0069]; and figures 1-3 and 7.	1-26,29-32,37
A	US 2013-0089602 A1 (BODAY, D. J. et al.) 11 April 2013 (2013-04-11) See entire document.	1-26,29-32,37
A	KR 10-2018-0063192 A (SHANGHAI CLINICAL ENGINE TECHNOLOGY DEVELOPMENT CO., LTD.) 11 June 2018 (2018-06-11) See entire document.	1-26,29-32,37
A	KR 10-1061544 B1 (KOREA INSTITUTE OF SCIENCE AND TECHNOLOGY) 02 September 2011 (2011-09-02) See entire document.	1-26,29-32,37
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "D" document cited by the applicant in the international application "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 01 September 2023		Date of mailing of the international search report 01 September 2023
Name and mailing address of the ISA/KR Korean Intellectual Property Office Government Complex-Daejeon Building 4, 189 Cheongsaro, Seo-gu, Daejeon 35208 Facsimile No. +82-42-481-8578		Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2023/007310

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2021-534956 A (THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA) 16 December 2021 (2021-12-16) See entire document.	1-26,29-32,37

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: **33-36**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claims 33-36 pertain to a method for treatment of the human body by surgery or therapy, as well as a diagnostic method, and thus pertain to a subject matter on which the International Searching Authority is not required to carry out an international search under the provisions of PCT Article 17(2)(a)(i) and PCT Rule 39.1(iv).
2. Claims Nos.: **28**
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

Claim 28 refers to a claim not meeting the requirement of PCT Rule 6.4(a), and thus is unclear.
3. Claims Nos.: **27**
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2023/007310

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
KR	10-2022-0033960	A	17 March 2022	KR	10-2022-0133846	A	05 October 2022
				KR	10-2499988	B1	15 February 2023
US	2013-0089602	A1	11 April 2013	None			
KR	10-2018-0063192	A	11 June 2018	CN	106552296	A	05 April 2017
				CN	106552296	B	14 August 2020
				CN	107921181	A	17 April 2018
				CN	107921181	B	12 January 2021
				CN	108025115	A	11 May 2018
				CN	108025115	B	20 April 2021
				CN	108348283	A	31 July 2018
				EP	3348215	A1	18 July 2018
				EP	3348215	A4	19 June 2019
				EP	3348287	A1	18 July 2018
				EP	3348287	A4	27 March 2019
				EP	3357521	A1	08 August 2018
				EP	3357521	A4	19 June 2019
				JP	2018-531126	A	25 October 2018
				JP	2018-532526	A	08 November 2018
				JP	2019-501189	A	17 January 2019
				JP	6669876	B2	18 March 2020
				JP	6719565	B2	08 July 2020
				KR	10-2018-0063197	A	11 June 2018
				KR	10-2018-0063198	A	11 June 2018
				KR	10-2112744	B1	19 May 2020
				KR	10-2164560	B1	12 October 2020
				KR	10-2169606	B1	23 October 2020
				US	11331417	B2	17 May 2022
				US	2018-0271609	A1	27 September 2018
				US	2018-0280039	A1	04 October 2018
				US	2018-0289866	A1	11 October 2018
				WO	2017-054749	A1	06 April 2017
				WO	2017-054750	A1	06 April 2017
				WO	2017-054753	A1	06 April 2017
KR	10-1061544	B1	02 September 2011	KR	10-2010-0085567	A	29 July 2010
JP	2021-534956	A	16 December 2021	AU	2021-321552	A1	11 March 2021
				EP	3837377	A1	23 June 2021
				EP	3837377	A4	18 May 2022
				JP	2022-037113	A5	17 August 2022
				US	2021-0346888	A1	11 November 2021
				WO	2020-037113	A1	20 February 2020

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC)) B01J 13/02(2006.01)i; B01J 19/00(2006.01)i; B01J 20/22(2006.01)i; B01J 20/28(2006.01)i; A61K 9/50(2006.01)i; A61K 33/00(2006.01)i; A61P 39/04(2006.01)i; A61P 13/04(2006.01)i		
B. 조사된 분야 조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재) B01J 13/02(2006.01); A61B 17/22(2006.01); A61B 17/52(2006.01); A61J 3/00(2006.01); A61K 31/195(2006.01); A61K 9/48(2006.01); B01F 33/00(2022.01); B01J 19/00(2006.01); C12M 1/34(2006.01) 조사된 기술분야에 속하는 최소문헌 이외의 문헌 한국등록실용신안공보 및 한국공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC 일본등록실용신안공보 및 일본공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC 국제조사에 이용된 전산 데이터베이스(데이터베이스의 명칭 및 검색어(해당하는 경우)) eKOMPASS(특허청 내부 검색시스템) & 키워드: 마이크로캡슐(micro capsule), 코어(core), 셸(shell), 채널(channel), 지류(branch), 금속(metal), 킬레이터(chelator), 결석증(lithiasis)		
C. 관련 문헌		
카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
A	KR 10-2022-0033960 A (포항공과대학교 산학협력단) 2022.03.17 청구항 1; 단락 [0046]-[0069]; 도면 1-3, 7	1-26,29-32,37
A	US 2013-0089602 A1 (BODAY, D. J. 등) 2013.04.11 전체 문헌	1-26,29-32,37
A	KR 10-2018-0063192 A (상하이 클리니컬 엔진 테크놀로지 디벨롭먼트 씨오., 엔티디.) 2018.06.11 전체 문헌	1-26,29-32,37
A	KR 10-1061544 B1 (한국과학기술연구원) 2011.09.02 전체 문헌	1-26,29-32,37
A	JP 2021-534956 A (더 리젠트 오브 더 유니버시티 오브 캘리포니아) 2021.12.16 전체 문헌	1-26,29-32,37
<input type="checkbox"/> 추가 문헌이 C(계속)에 기재되어 있습니다. <input checked="" type="checkbox"/> 대응특허에 관한 별지를 참조하십시오.		
* 인용된 문헌의 특별 카테고리: “A” 특별히 관련이 없는 것으로 보이는 일반적인 기술수준을 정의한 문헌 “D” 본 국제출원에서 출원인이 인용한 문헌 “E” 국제출원일보다 빠른 출원일 또는 우선일을 가지나 국제출원일 이후에 공개된 선출원 또는 특허 문헌 “L” 우선권 주장에 의문을 제기하는 문헌 또는 다른 인용문헌의 공개일 또는 다른 특별한 이유(이유를 명시)를 밝히기 위하여 인용된 문헌 “O” 구두 개시, 사용, 전시 또는 기타 수단을 언급하고 있는 문헌 “P” 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌 “T” 국제출원일 또는 우선일 후에 공개된 문헌으로, 출원과 상충하지 않으며 발명의 기초가 되는 원리나 이론을 이해하기 위해 인용된 문헌 “X” 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌 하나만으로 청구된 발명의 신규성 또는 진보성이 없는 것으로 본다. “Y” 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌이 하나 이상의 다른 문헌과 조합하는 경우로 그 조합이 당업자에게 자명한 경우 청구된 발명은 진보성이 없는 것으로 본다. “&” 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌		
국제조사의 실제 완료일	국제조사보고서 발송일	
2023년09월01일(01.09.2023)	2023년09월01일(01.09.2023)	
ISA/KR의 명칭 및 우편주소	심사관	
대한민국 특허청 (35208) 대전광역시 서구 청사로 189, 4동 (둔산동, 정부대전청사)	허주형	
팩스 번호 +82-42-481-8578	전화번호 +82-42-481-5373	

제2기재란 일부 청구항을 조사할 수 없는 경우의 의견(첫 번째 용지의 2의 계속)

PCT 제17조(2)(a)의 규정에 따라 다음과 같은 이유로 일부 청구항에 대하여 본 국제조사보고서가 작성되지 아니하였습니다.

1. 청구항: **33-36**
 이 청구항은 본 기관이 조사할 필요가 없는 대상에 관련됩니다. 즉,
 청구항 33-36은 수술 또는 치료에 의한 사람의 처치방법 및 진단방법에 관한 것이므로 PCT 조약 제 17조(2)(a)(i) 및 PCT 규칙 39.1(iv)의 규정에 의하여 국제조사기관이 국제 조사할 의무가 없는 대상에 해당됩니다.

2. 청구항: **28**
 이 청구항은 유효한 국제조사를 수행할 수 없을 정도로 소정의 요건을 충족하지 아니하는 국제출원의 부분과 관련됩니다. 구체적으로는,
 청구항 28은 PCT 규칙 6.4(a)의 규정을 충족시키지 않는 항을 인용하고 있으므로 불명료합니다.

3. 청구항: **27**
 이 청구항은 종속청구항이나 PCT규칙 6.4(a)의 두 번째 및 세 번째 문장의 규정에 따라 작성되어 있지 않습니다.

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
KR 10-2022-0033960 A	2022/03/17	KR 10-2022-0133846 A KR 10-2499988 B1	2022/10/05 2023/02/15
US 2013-0089602 A1	2013/04/11	없음	
KR 10-2018-0063192 A	2018/06/11	CN 106552296 A CN 106552296 B CN 107921181 A CN 107921181 B CN 108025115 A CN 108025115 B CN 108348283 A EP 3348215 A1 EP 3348215 A4 EP 3348287 A1 EP 3348287 A4 EP 3357521 A1 EP 3357521 A4 JP 2018-531126 A JP 2018-532526 A JP 2019-501189 A JP 6669876 B2 JP 6719565 B2 KR 10-2018-0063197 A KR 10-2018-0063198 A KR 10-2112744 B1 KR 10-2164560 B1 KR 10-2169606 B1 US 11331417 B2 US 2018-0271609 A1 US 2018-0280039 A1 US 2018-0289866 A1 WO 2017-054749 A1 WO 2017-054750 A1 WO 2017-054753 A1	2017/04/05 2020/08/14 2018/04/17 2021/01/12 2018/05/11 2021/04/20 2018/07/31 2018/07/18 2019/06/19 2018/07/18 2019/03/27 2018/08/08 2019/06/19 2018/10/25 2018/11/08 2019/01/17 2020/03/18 2020/07/08 2018/06/11 2018/06/11 2020/05/19 2020/10/12 2020/10/23 2022/05/17 2018/09/27 2018/10/04 2018/10/11 2017/04/06 2017/04/06 2017/04/06
KR 10-1061544 B1	2011/09/02	KR 10-2010-0085567 A	2010/07/29
JP 2021-534956 A	2021/12/16	AU 2021-321552 A1 EP 3837377 A1 EP 3837377 A4 JP 2022-037113 A5 US 2021-0346888 A1 WO 2020-037113 A1	2021/03/11 2021/06/23 2022/05/18 2022/08/17 2021/11/11 2020/02/20