

생분해성 마이크로구조물 제작을 위한 재료 합성 및 마이크로광조형 기술

Biomaterial Synthesis and Microstereolithography Technology for Fabrication of Biodegradable Microstructures

*#최재원¹, 하영명¹, 박인백², 안대건³, 이석희⁴

*#J. W. Choi(palagent@pusan.ac.kr)¹, Y. M. Ha¹, I. B. Park², D. G. Ahn³, S. H. Lee⁴

¹ 부산대 기계기술연구소, ² 부산대 지능기계공학과, ³ 창원대 메카트로닉스공학부, ⁴ 부산대 기계공학부

Key words : Biodegradable materials, Microstereolithography, Microstructure

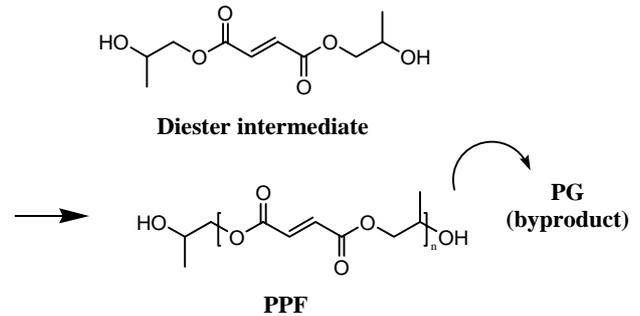
1. 서론

인체에 삽입되는 생분해성 마이크로구조물은 시간이 지남에 따라 서서히 분해되면서 매우 작은 형상을 갖는 구조물을 일컫는다. 이러한 생분해성 구조물은 주로 가수분해에 의해서 몸속에서 분해가 되는 화학구조로 이루어져 있다. 또한 마이크로구조물을 제작하는데 있어서는 MEMS, LIGA 등이 있으나, 이러한 방법들은 복잡한 3차원 형상을 제작하기에는 무리가 있으며, 생분해성 재료를 이용하는데에도 한계가 있다¹. 이에 반해 마이크로광조형 기술은 광경화가 가능하면서 생분해성을 가진 재료를 활용하여 생분해성 3차원 마이크로구조물을 제작할 수 있다. 따라서 마이크로광조형에서 사용할 수 있는 생분해성 재료는 탄소 이중결합을 가지면서 ester 결합을 가진 화학구조를 가지며, 이러한 재료에는 MSA(Methacrylic Sebacic Acid)² 와 PPF(Poly(Propylene Fumrate))³ 등이 있다.

본 연구에서는 선행연구에서 개발된 대면적 마이크로광조형 장치를 활용하며, 이의 재료로써 PPF를 합성하여 3차원 마이크로구조물을 제작하는 것에 대하여 다룬다.

2. 광경화/생분해성 재료 합성

생분해성 재료 중 마이크로광조형에서 이용할 수 있는 재료의 조건은 원활한 액면의 유지를 위하여 저점도 액상이며, 광가교가 가능한 C=C 이중 결합의 화학구조를 가져야 한다. PPF는 이러한 조건을 만족하며, 희석제와 온도 조건을 이용하여 알맞은 점도로 유지할 수 있다. PPF를 합성하기 위해서, DEF(Diethyl fumarate)와 PG(Propylene glycol)을 1:3의 몰 비로 준비하고, ZC(Zinc Chloride)와 HQ(Hydroquinone)를 각각 반응 촉매와 가교억제제로 0.01:0.002 몰 비로 첨가하였다. 이렇게 준비된 시료를 바탕으로 100°C에서부터 반응을 시작한다. 100°C부터 150°C까지 매 20분마다 10°C씩 온도를 올려 반응시키며, 150°C를 유지하면서 부산물(Byproduct)인 에탄올(EtOH)의 양이 전체 반응의 80% 정도 생성될 때까지 반응시킨다. 이 반응을 통하여 diester 중간체가 생성되며, 이 중간체를 130°C 진공하에서 transesterification 시켜 PPF를 생성한다. Fig. 1은 지금까지 설명한 PPF의 합성과정을 나타낸다².



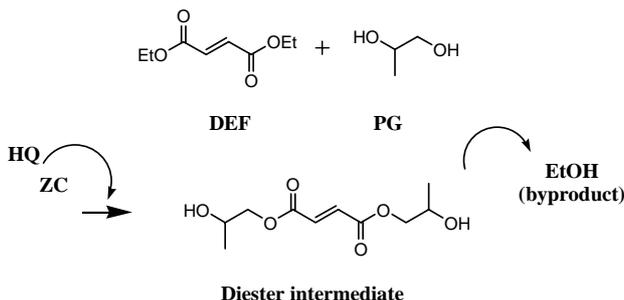
(b) Selfesterification
Fig. 1 Scheme of PPF Synthesis

PPF는 반응 정도에 따라서 점성이 다르며, 대체적으로 매우 높은 점성을 띤다. 따라서 마이크로광조형에서 사용하기 위해서는 광가교가 가능한 희석제를 이용하여 점도를 낮출 필요성이 있다. 또한 점성은 온도에 대해서 기하적으로 감소하기 때문에 적당한 열을 주면서 가공하면 빠른 수지층의 형성에 도움이 된다. 본 연구에서 희석제로 이용하는 재료는 PPF를 합성할 때의 시료인 DEF를 이용하며 이는 C=C 결합이 있어 광가교 반응이 이루어진다. 이러한 PPF:DEF를 7:3으로 희석한 다음 5wt%의 DMPA를 이용하여 약 12시간 블렌딩을 하여 최종 수지를 합성하였다.

3. 대면적 마이크로광조형

마이크로광조형 기술은 레이저 초점을 제어하는 주사 방식(scanning method)⁴과 광의 패턴을 생성하여 경화시키는 전사 방식(projection method)^{5,6}이 있다. 본 연구에서는 선행연구에서 개발된 전사방식의 마이크로광조형 장치를 활용하여 3차원 생분해성 마이크로구조물을 제작한다. Fig. 2는 전사 방식의 대면적 마이크로광조형 장치의 개념도를 나타낸다. 광원으로는 수은램프(Mercury lamp)를 이용하였으며, 365nm의 파장대만 추출하여 사용하였다. 광원으로부터 생성된 광은 광이송부를 거쳐 동적 마스크를 생성하여주는 DMD(Digital micromirror device)에 입사가 되어, DMD에서 생성된 이미지만 튜브렌즈 방향으로 선택적으로 반사시킨다. 이렇게 패턴된 광은 최종적으로 약 5:1의 배율인 대물렌즈를 이용하여 집광하여 단면을 경화시키며, Z축의 이송을 통하여 적층과정이 반복적으로 진행된다¹.

프로젝션 방식의 마이크로광조형 장치는 패턴형성기인 DMD의 크기 및 대물렌즈의 개구수(Numerical aperture)에 따라 결정된다. 따라서 넓은 면적의 마이크로구조물을 가공하기에는 한계가 있다. 이러한 점을 보완하기 위하여 선행연구에서는 대면적 마이크로광조형 장치를 개발하였다. 대면적 마이크로광조형 장치는 광원부, 광이송부, 패턴형성부, 집광부 등을 X-Y 스테이지위에 올려 이동하면서 가공을 할 수 있게끔 개발하였다.



(a) Generation of diester intermediate

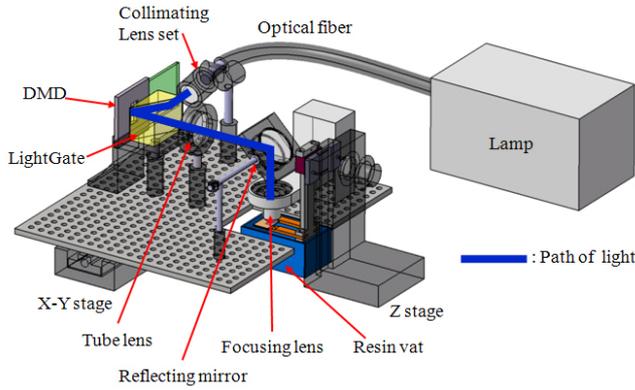
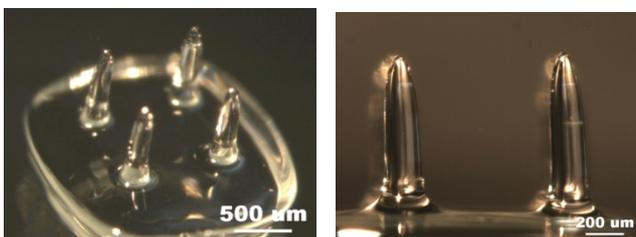


Fig. 2 Schematic of Microstereolithography system adapted to large surface

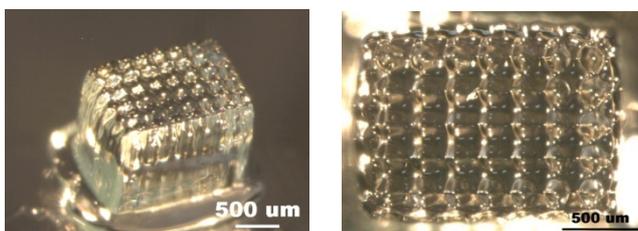
4. 생분해성 마이크로구조물 제작

미세 바늘은 피부를 뚫어 약물이 전달될 수 있는 통로를 만들어 주며, 매우 작은 미세 바늘은 피부 신경에 도달하지 않기 때문에 통증을 못 느낀다⁷. 또한 생분해성 재료가 아닌 미세 바늘은 피부속에서 부서질 경우 인체에 잔존할 가능성이 있어 생분해성 미세 바늘의 제작이 필요하다. 본 연구에서는 PPF/DEF 를 마이크로광조형 장치의 재료로 이용하여 3 차원의 미세 바늘을 제작하였다. 이는 선행연구¹에 비해 가공 정밀도는 떨어지나 인체에서 부서질 경우 시간이 지나면 서서히 분해가 된다. Fig. 3 은 이렇게 제작된 미세 바늘을 나타내며, 팁의 직경이 약 15 μ m, 바닥부분의 직경이 약 180 μ m, 길이가 약 850 μ m 이다.

인공지지체는 세포 배양을 통해 조직을 생성시키기 위한 세포의 템플릿 역할을 하는 것으로써, 세포가 인공지지체의 벽면에 달라붙어 배양이 되고 분화가 되면서 최종적으로 인공지지체는 분해가 되어 없어져야 한다. 이러한 인공지지체의 조건은 세포가 잘 자랄수 있게끔 다공성이어야 하며, 이러한 구멍들은 서로 연결성이 좋아야 한다⁸. 본 연구에서는 PPF/DEF 를 이용하여 다공성의 3 차원 인공지지체를 Fig. 4 와 같이 제작하였다. 제작된 인공지지체의 크기는 약 1700 μ m, pore 크기는 약 150 μ m 정도이다.



(a) Perspective view (b) Front view
Fig. 3 Fabricated microneedle using PPF/DEF



(a) Perspective view (b) Top view
Fig. 4 Fabricated scaffold using PPF/DEF

5. 결론

본 연구에서는 광경화성이면서 생분해성 가능한 재료를 직접 합성하여 마이크로광조형 장치에서의 활용에 대하여 다루었다. 마이크로광조형 기술은 3 차원의 복잡한 마이크로구조물을 가공하는데 있어서 탁월한 성능이 있으며, 특히 기능성의 마이크로구조물을 제작하는데 있어서 유용하다. 기존에 개발된 마이크로광조형 장치의 재료는 인체에 무해한 재료가 아니었으나, 본 연구에서는 인체에 적합하며 인체내에서 분해가 가능한 재료를 합성하였으며, 마이크로광조형에서 이용이 가능하게끔 물성을 조절하였다. 인체 적용을 위해서 약물전달을 위한 미세바늘과 조직재생용 인공지지체를 제작하였으며, 기존의 수치보다 가공성이 다소 떨어지는 경향이 있으나, 이는 물성의 개선으로 가공성을 향상시킬 수 있다.

향후 연구계획으로써, 생분해성 마이크로구조물을 더욱 정밀하게 가공할 수 있게끔 가공 파라메타의 최적화 및 재료의 물성을 향상시키는 것이며, 다양한 재료에 대하여 연구하는 것이다.

후기

본 연구는 한국과학재단 특정기초연구(R01-2004-000-10507-0)지원으로 수행되었으며, 이에 감사드립니다.

참고문헌

1. Choi J. W., Development of Projection-based Microstereolithography Apparatus Adapted to Large Surface and Microstructure Fabrication for Human Body Application, Ph. D. Dissertation, Pusan National University, 2007.
2. Muggli D. S., Burkoth A. K and Anseth K. S., "Crosslinked polyanhydrides for use in orthopedic application: Degradation behavior and mechanics," J. Biomed. Mater. Res., **46**, pp. 271~278, 1999.
3. Fisher J. P., Dean D., Mikos A. G, "Photocross-linking characteristics and mechanical properties of diethyl fumarate/poly(propylene fumarate) biomaterials," Biomaterials, **23**, pp. 4333~4343, 2002.
4. Ikuta K. and Kirowatari K., "Real Three Dimensional Micro Fabrication Using Stereo Litho-graphy and Metal Molding," Proceedings of IEEE MEMS'93, New York, USA, pp. 42~47, 1993.
5. Bertsch A., Zissi S., Jezequel J. Y., Corbel S. and Andre J. C., "Microstereophotolithography using a liquid crystal display as dynamic mask-generator," Microsystem Technologies, pp. 42~47, 1997.
6. Bertsch A., Bernhard P. and Renaud P., "Microstereolithography : Concepts and applications," 8th IEEE International Conference on Emerging Technologies and Factory Automation, pp. 289~298, 2001.
7. Henry S., McAllister D. V., Allen M. G. and Prausnitz M. R., "Microfabricated Microneedles: A Novel Approach to Transdermal Drug Delivery," Journal of Pharmaceutical Sciences, **87**, **8**, pp. 922~925, 1998.
8. Ma P. X. and Elisseeff J., Scaffolding in Tissue Engineering, Taylor & Francis, 2006.