

# 다중 알긴산 입자제조를 위한 원심력 기반 미세유체 반응기 개발

정주언\* · 송 강\*\* · 강성민\*,\*\*,\*\*\*,†

\*상명대학교 그린화학공학과, \*\*상명대학교 건설·환경·의생명공학과, \*\*\*상명대학교 미래환경에너지연구소  
(2022년 11월 23일 접수, 2022년 12월 26일 수정, 2022년 12월 26일 채택)

## Development of a Centrifugal Microreactor for the Generation of Multicompartment Alginate Hydrogel

Ju-Eon Jung\*, Kang Song\*\* and Sung-Min Kang\*,\*\*,\*\*\*,†

\*Department of Green Chemical Engineering, Sangmyung University, Cheonan 31066, Republic of Korea

\*\*Department of Civil, Environmental, and Biomedical Engineering, the Graduate School, Sangmyung University, Cheonan 31066, Republic of Korea

\*\*\*Future Environment and Energy Research Institute, Sangmyung University, Cheonan 31066, Republic of Korea  
(Received November 23, 2022; Revised December 26, 2022; Accepted December 26, 2022)

### 초 록

미세유체 반응기(microfluidic reactor)는 다양한 분야에 적용할 수 있는 새로운 기능성 재료합성을 위해 상당한 발전이 이루어지고 있다. 지난 10년 동안, 미세유체 반응기는 크기, 모양, 조성 및 표면 특성과 같은 물리화학적 (physicochemical) 매개변수를 제어할 수 있는 최종 사용자를 위한 방법론이 주목을 받고 있다. 본 연구에서는 원심력 기반의 미세유체 반응기를 개발하였으며 이를 통해 유도되는 원심력을 이용하여 유체의 흐름을 제어하고 합성되는 다기능성 입자의 다양한 크기 및 조성제어를 수행하였다. 원심력 기반 미세유체 반응기는 실험실에서 쉽게 구할 수 있는 미세바늘, 미세원심분리 튜브, 대용량 원심분리 튜브의 조립을 통해 제작된다. 원심분리기의 회전 속도, 알긴산 전구체의 농도, 칼슘이온의 농도, 그리고 주사침과 칼슘 수용액 간의 거리와 같은 실험적 제어변수 조절을 통해 쉽고 재현성 있게 크기제어가 이루어진 미세입자의 합성이 가능할 뿐만 아니라 복잡한 기술이나 첨단 장비 없이 대량생산이 가능하였다.

### Abstract

Microfluidic reactors have been made to achieve significant development for the generation of new functional materials to apply in a variety of fields. Over the last decade, microfluidic reactors have attracted attention as a user-friendly approach that is enabled to control physicochemical parameters such as size, shape, composition, and surface property. Here, we develop a centrifugal microfluidic reactor that can control the flow of fluid based on centrifugal force and generate multifunctional particles of various sizes and compositions. A centrifugal microfluidic reactor is fabricated by combining microneedles, micro-centrifuge tubes, and conical tubes, which are easily obtained in the laboratory. Depending on the experimental control parameters, including centrifuge rotation speed, alginate concentration, calcium ion concentration, and distance from the needle to the calcium aqueous solution, this strategy not only enables the generation of size-controlled microparticles in a simple and reproducible manner but also achieves scalable production without the use of complicated skills or advanced equipment. Therefore, we believe that this simple strategy could serve as an on-demand platform for a wide range of industrial and academic applications, particularly for the development of advanced smart materials with new functionalities in biomedical engineering.

**Keywords:** Microfluidic reactor, Multifunctional particle, Alginate, Centrifuge

## 1. 서 론

미세유체 반응기(microfluidic reactor)는 수십에서 수백 마이크로에 이르는 영역 내에서 소량의 시료를 이용하는 반응기로써 경제성, 빠른 물질 및 열전달을 통한 반응시간 단축, 그리고 초고속 대량 스크리닝(high-throughput screening) 등 미세유체 반응기가 갖는 고유한 장점을 바탕으로 동역학(dynamics), 생체분자(biomolecules), 그리고 기

† Corresponding Author: Sangmyung University, Department of Green Chemical Engineering, Cheonan 31066, Republic of Korea;  
Sangmyung University, Department of Civil, Environmental, and Biomedical Engineering, the Graduate School, Cheonan 31066, Republic of Korea  
Tel: +82-41-550-5291 e-mail: smkang@smu.ac.kr

능성입자 제조 등 다양한 분야로 응용에 대한 관심이 집중되고 있다 [1-3]. 특히, 미세유체 반응기 내에서 유도되는 낮은 레이놀즈 수 (Reynolds number)를 통해 층류(laminar flow)를 형성할 수 있으며, 정교한 체적 유량(volumetric flowrate) 제어를 수행함으로써 미세유체 반응기 내의 다양한 변수조절을 유도할 수 있고 이를 통해 실험조건을 최적화할 수 있다는 특징이 있다[4,5]. 따라서 미세유체 반응기가 갖는 장점들을 통해 다양한 분야로 적용시킴으로써 심도 깊은 연구 수행 및 이를 통한 새로운 현상학적 발견을 기대할 수 있다. 뿐만 아니라 물리화학적(physicochemical) 자유로운 변수제어를 통해 새로운 기능성 스마트 재료 설계를 통한 생산이 가능하다[6-8].

일반적으로 미세유체 반응기는 주입되는 유체의 연속흐름을 유도하기 위한 반응기(continuous-flow microreactor)[9]와 액적을 생산하기 위한 반응기(droplet-based microreactor)[10]로 구분할 수 있다. 예를 들어, 연속흐름 기반 미세유체 반응기는 세포실험을 위해 반응기 내의 온도 및 시약의 농도구배를 유도함으로써 다양한 생리학적 미세환경 모사를 통해 정확한 실험을 수행할 수 있다[11-13]. 하지만 다양한 실험조건을 수행하기 위해 미세유체 반응기의 크기 및 복잡성(complexity)도 동시에 증가되어 시스템을 구축함에 있어 한계점이 있다. 반면 액적 기반의 미세유체 반응기는 개별 액적들 간의 간섭을 제어함으로써 약물전달 시스템(drug delivery system)[14], 바이오센서(biosensor)[15], 그리고 3차원 세포 배양(3-dimensional cell culture)[16] 등에 이르는 실제 산업분야로 발전 및 응용이 가능하며, 채널의 기하학적 구조(geometric structure) 설계를 통해 제작된 미세유체 반응기 내에서 개별 액적은 물리적(크기, 모양), 화학적(구성성분) 제어를 통해 독립된 반응기로 사용함으로써 연구의 광범위한 확장을 유도할 수 있다[17-19].

미세유체 반응기를 제작기술은 소프트-리소그래피(soft-lithography)[20], MEMS (microelectromechanical systems)[21], 열성형(thermoforming)[22], 그리고 레이저 절제(laser ablation)[23] 기술이 대표적이며 사용하는 재료는 유리(glass)[24], 플라스틱(plastic)[25], 실리콘(silicon)[26], 석영(quartz)[27], 그리고 PDMS (polydimethylsiloxane)[28]를 사용하여 제작하였다. 하지만 기존의 미세유체 반응기는 제작공정이 복잡하고, 제작공정 및 사용하는 재료에 대한 고비용이 발생되며 완성된 미세유체 반응기는 재사용이 불가능하다는 한계점이 있으며 이를 극복하기 위한 다양한 연구가 진행되고 있다[29].

최근에는 미세커팅(micro-cutting) 기술과 3차원 프린팅(3D printing) 기술을 통해 근래의 미세유체 반응기 제작기술에 대한 한계점을 극복하고 개선할 수 있는 기술들이 소개되었다. 예를 들어, 미세커팅 기술은 기계적 도구인 CNC 밀링 머신(computer numerical control milling machine)을 이용한 방법으로써 컴퓨터 소프트웨어 기반 3차원 설계를 통해 제작이 가능하다는 장점이 있지만 정교한 표면마감과 높은 해상도의 미세구조물 제작이 어렵고 밀링 공정에서 발생하는 열 및 진동에 의해 주재료의 변형이 발생하는 한계점이 있다[30,31]. 3차원 프린팅 기술은 최근에 각광받는 기술로써 상대적으로 접근이 용이하고 자유도가 높아 미세유체 반응기 제작에 응용되고 있지만 하나의 미세유체 반응기를 제작함에 있어 장시간이 소요되고 고가의 3D 프린터의 성능에 의존하여 미세구조물을 제작함에 있어 제한점이 존재한다 [29,32,33]. 따라서 기존의 PDMS 반응기, 유리모세관 장치와 같이 외부 기기 도입을 통한 반응기 작동으로부터 자유로우며 공정이 간단하고 경제성이 우수한 미세유체 반응기 개발이 필요하다.

따라서 본 연구는 기존의 미세유체 반응기 제작에 대한 한계점을 극복하고자 실험실 수준에서 쉽게 구할 수 있는 재료를 이용하여 원심력

기반 미세유체 반응기를 개발하였다. 원심력 기반 미세유체 반응기는 원심분리를 통해 유도되는 원심력을 이용하며 이를 통해 물리화학적 제어가 이루어진 단분산성의 다중 알긴산 미세입자 합성을 수행하였다. 뿐만 아니라 알긴산 전구체의 농도, 주사침과 칼슘이온 용액과의 거리, 원심분리 회전속도, 그리고 칼슘 수용액의 농도 등 공정 매개변수 제어를 통해 최적의 미세입자 제조조건을 확인하였다. 최종적으로 간단한 기계적 조작을 통해 알긴산 미세입자의 크기제어와 화학적 조성변화가 가능함을 증명하였으며 5 분 이내의 빠른 공정을 통해 대량 생산이 가능함을 확인하였다. 따라서 본 연구는 누구나 쉽게 접근할 수 있는 미세유체 반응기 제작에 대한 방법론적 방향성을 제시하고 있으며, 약물전달 시스템, 3차원 세포 배양, 바이오 센서, 스마트 진단시스템과 같은 다양한 산업분야로 적용이 가능함을 기대할 수 있다.

## 2. 실험

### 2.1. 재료

본 연구에서 알긴산 미세입자를 합성하기 위해 사용한 알긴산(Sodium alginate,  $C_6H_9NaO_7$ )는 Thermo Fisher Scientific (MA, U.S.A.)에서 구입하여 사용하였다. 염화칼슘(Calcium Chloride,  $CaCl_2$ ,  $\geq 93.0\%$ ), 적색 형광 미세입자(Carboxylate  $0.2 \mu m$ ,  $\lambda_{ex} = 538 nm$ ,  $\lambda_{em} = 584 nm$ ) 및 황록색 형광 미세입자(Carboxylate  $0.2 \mu m$ ,  $\lambda_{ex} = 470 nm$ ,  $\lambda_{em} = 505 nm$ )는 Sigma-Aldrich chemicals (MO, U.S.A.)에서 구입하였다.

### 2.2. 원심력 기반 미세유체 반응기 제작

원심력 기반 미세유체 반응기는 크게 분사부(injector)와 수집부(collector)로 구성되며 다음과 같이 제작된다. 분사부는 1.5 mL 미세원심분리 튜브(Eppendorf AG, Germany)에 23-Gauge (외경 = 0.64 mm, 내경 = 0.34 mm) 주사침(KOVAX-NEEDLE®, Republic of Korea)을 3 cm 길이로 절단한 후 삽입하여 제작한다. 삽입된 주사침은 120°로 구부러 지그재그 형태를 유지시키며 50 mL 원심분리 튜브(SPL Life Sciences, Republic of Korea) 캡 중심을 기준으로 4개의 홀(1 cm × 1 cm) 내부에 개별 미세노즐을 삽입한다. 최종적으로 주사침의 정렬 및 접합을 위해 에폭시 수지(epoxy resin, Loctite, U.S.A.)를 사용하여 고정하였으며 분사부와 수집부를 결합함으로써 미세유체 반응기를 제작하였다.

### 2.3. 칼슘-알긴산 미세입자 제조

알긴산 미세입자 제조를 위해 원심분리기 기반 원심력(centrifugal force)을 구동력으로 사용함으로써 미세노즐 내부에 위치한 알긴산 전구체의 흐름을 유도시켜 알긴산 미세액적을 형성시킨다. 먼저, 알긴산 전구체 제조를 위해 4 wt%의 알긴산 수용액을 상온에서 12 hr 이상 교반시켜 제작하였다. 수집부 내부로 들어가는 칼슘( $Ca^{2+}$ ) 수용액은 5 wt% 농도의 염화칼슘을 증류수에 첨가하여 상온에서 1 hr 교반 후 사용하였다. 최종적으로 미세유체 반응기는 원심분리기(Pro-Analytical C2006, Centurion scientific, U.K.) 내부에 장착되며 1000 rpm 회전속도 조건에서 5 min 동안 원심분리시켜 알긴산 미세입자를 합성하였다.

### 2.4. 칼슘-알긴산 미세입자의 형상 및 크기제어

알긴산 미세입자의 크기제어를 위해 4가지의 실험인자 변화에 대한 경향성을 확인하였다. 먼저, 알긴산 전구체의 농도변화에 대한 형상제어 가능성을 확인하기 위해 알긴산 전구체의 농도를 4 wt%, 5 wt%,

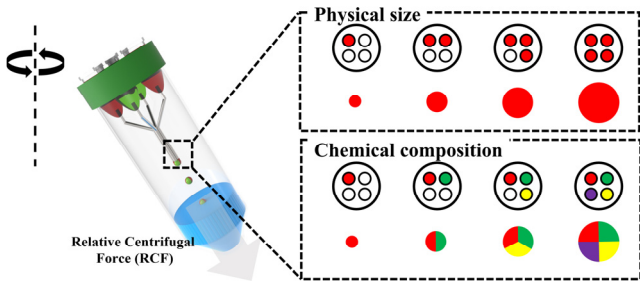


Figure 1. Schematic illustration of the basic strategy for generation of Ca-alginate microspheres using centrifugal force based microreactor.

6 wt%, 7 wt%, 그리고 8 wt%로 증가시켜 제조 후 실험을 수행하였다. 또한 미세노즐과 칼슘 수용액간의 거리를 1.0 cm에서 3.0 cm로 증가 시킴으로써 합성되는 알긴산 미세입자의 형상을 확인하였다.

그리고 원심분리 속도를 500 rpm에서 1500 rpm으로 증가시켜 경화성을 확인하였으며, 칼슘 수용액의 농도를 1 wt%에서 5 wt%로 다양하게 제작함으로써 실험인자 변화에 대한 알긴산 미세입자 크기를 측정하였다.

2.5. 칼슘-알긴산 다중 미세입자 제조

다중 구획이 이루어진 칼슘-알긴산 미세입자 제조를 수행하기 위해 4 wt% 알긴산 수용액에 각각 0.5 vol.%의 서로 다른 파장을 갖는 형광 미세입자를 분산시켜 용액을 제조하였다. 다중 미세입자는 4개의 개별노즐 내부로 알긴산 수용액을 채워 반응기를 구동해 제조하며 1000 rpm 회전속도에서 3 cm의 미세노즐과 칼슘 수용액 거리간격을 갖는 조건에서 수행되었고 5 wt% 칼슘 수용액 내에서 칼슘-알긴산 다중 미세입자를 수거하였다.

2.6. 분석기기

수집된 칼슘-알긴산 미세입자는 3차 증류수로 3회 이상 세척 후 이미지 분석을 수행하였다. 본 논문에서 광학 및 형광 이미지는 높은 분해능의 CCD카메라(E3ISPM05000KPA, Touptek Photonics Co., Ltd., China)를 갖춘 형광현미경(Olympus, IX73, Japan)을 사용하였으며 광학현미경 소프트웨어(Touptek; ProSciTech, Australia)를 통해 이미지를 획득하였다. 광학 및 형광 이미지 데이터는 이미지 분석 프로그램인 ImageJ를 이용하여 분석을 수행하였다.

3. 결과 및 고찰

3.1. 원심력 기반 미세유체 반응기를 통한 미세입자 합성

본 연구에서는 기존의 미세유체 반응기 제작을 수행함에 있어 외부 기기 사용 최소화과 간단한 제작공정, 그리고 반응기를 구성하고 있는 재료의 접근성을 용이하게 할 수 있는 원심력 기반 미세유체 반응기를 개발하였다. 미세유체 반응기는 실험실 수준에서 쉽게 구할 수 있는 재료로 구성되어 있으며, 제작방법은 실험 및 방법에 상세하게 기술하였다. Figure 1은 기능성 미세입자의 합성을 위한 원심력 기반 미세유체 반응기의 개략도이다. 미세유체 반응기의 작동은 원심분리 공정에서 유도되는 원심력(Relative centrifugal force, RCF)을 통해 이루어지며, 이는 회전 중심축으로부터 유체(fluid)의 무게를 통해 발생하는 힘으로써 힘의 크기는 회전속도와 무게에 비례하게 된다[35]. 따라서 정교한 유체의 제어가 가능하므로 미세유체 반응기 내로 주입되

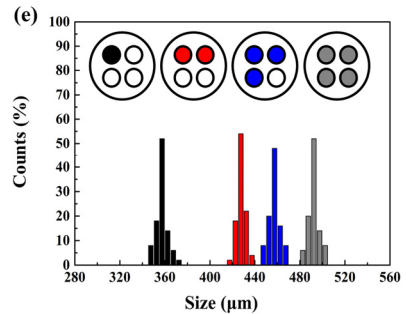
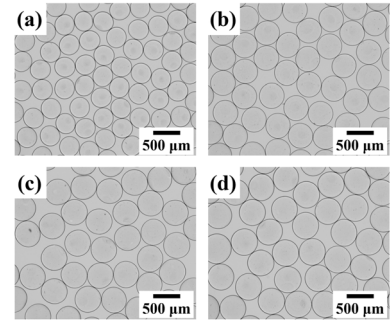


Figure 2. Physical size control of Ca-alginate microspheres. The alginate precursors are parallelly applied for the generation of microsphere using (a) 1, (b) 2, (c) 3, and (d) 4 micronozzle, respectively. (e) Size distribution of generated Ca-alginate microspheres. Each experiment was repeated ten times.

는 전구체의 양과 종류의 변화를 통해 물리적 크기(physical size)와 화학적 조성(chemical composition) 제어가 가능하다. 미세유체 반응기를 가동시키기 전에 반응기 내부에 주입되는 전구체의 양 조절은 구획으로 나뉘어져 있는 4개의 개별 미세노즐을 통해 가능하며 분주되는 전구체의 증가는 합성되는 미세입자의 크기를 증가시킬 수 있다. 뿐만 아니라 전구체의 다양한 조합을 통해 화학적 성분 조합이 이루어진 다기능성 미세입자 합성이 가능하다. 원심력 기반 미세유체 반응기는 개별 미세노즐의 접합이 이루어진 분사부와 원심력을 구동력으로 사용하여 액적의 Dripping을 통해 가교 및 회수를 할 수 있는 수집부로 나누어지며, 분사부와 수집부는 스크류(screw) 형식으로 구성되어 쉽게 접합이 가능하다. 따라서 본 원심력 기반 미세유체 반응기를 통해 원심분리 시 수행할 수 있는 기계적 조작으로 미세입자 제조를 수행할 수 있으며 공정시간은 5 분 이내로써 다양한 기능성 미세입자를 대량생산할 수 있다.

3.2. 알긴산 미세입자의 크기제어

원심력 기반 미세유체 반응기를 통해 생산되는 알긴산 미세입자에 대한 이미지화 및 분석을 수행하였다(Figure 2). 유도되는 원심력을 통해 분사부에서 합성되는 알긴산 액적은 수집부 내의 칼슘 수용액과 반응하여 계란 상자(egg-box) 모델을 형성해 가교(cross-linking)가 수 초 이내로 이루어져 고품의 미세입자를 형성한다[34]. 생산된 칼슘-알긴산 미세입자는 표면장력으로 인한 구형의 형상을 보여주며 5 분 이내의 원심분리를 통해 대량의 미세입자를 합성할 수 있음을 증명하였다. 미세유체 반응기 내의 개별 미세노즐로 분주되는 알긴산 전구체의 양을 증가시켜 줄으로써 생산되는 칼슘-알긴산 미세입자의 크기 제어가 가능함을 확인하였다[Figure 2(a-d)]. 미세유체 반응기 공정은 1000 rpm, 5 분으로 고정시켜 실험을 수행하였으며 개별 미세노즐 내

로 분주되는 알긴산 전구체의 양을 증가시키수록 합성되는 칼슘-알긴산 미세입자는  $357.13 \pm 4.93 \mu\text{m}$  (미세노즐: 1개),  $427.96 \pm 4.89 \mu\text{m}$  (미세노즐: 2개),  $457.43 \pm 4.87 \mu\text{m}$  (미세노즐: 3개),  $492.34 \pm 4.82 \mu\text{m}$  (미세노즐: 4개)로써 크기가 증가함을 확인할 수 있다. 이 결과는 원심분리를 통해 유도되는 알긴산 전구체의 흐름이 접합되어 있는 주사침 끝단에서 서로 합류(merging)되어 표면장력 이상의 원심력을 통해 액적이 형성되며 개별로 주입되는 전구체 양 조절을 통해 서로 다른 크기를 갖는 미세입자 생산이 가능함을 의미한다. Figure 2(e)는 수집된 칼슘-알긴산 입자의 분산도(coefficient of variance, C.V.)로써 전구체의 양이 증가되었을 때 각각 1.38%, 1.14%, 1.06%, 그리고 0.98%로 평균 2% 미만의 결과 값을 보여주고 있으며 이는 US National Institute of Standards and Technology (NIST)의 단분산성 기준 값인 5%보다 낮은 수치이므로 단분산성 미세입자가 합성되었음을 증명할 수 있다[1,36].

3.3. 미세입자 합성 시 매개변수에 따른 경향성

더욱더 나아가 본 시스템은 알긴산 전구체의 농도, 다중 미세노즐 주사침 과 칼슘이온 용액의 거리, 원심분리기의 회전속도, 그리고 칼슘 수용액의 농도와 같은 다양한 미세입자 합성 제어변수 조작을 통해 다양한 물리적 성질을 갖는 칼슘-알긴산 미세입자 합성이 가능하다. Figure 3(a)와 같이 알긴산 전구체의 농도조절을 통해 다양한 형상을 갖는 칼슘-알긴산 미세입자 생산이 가능하며 합성되는 입자의 변형(deformation,  $D$ )을 분석하였다. 미세입자의 변형은 다음과 같이 정의된다[37].

$$D = \frac{b-a}{b+a} \tag{1}$$

식 1에서  $a$ 와  $b$ 는 생산된 칼슘-알긴산 미세입자의 단축과 장축의 길이를 의미한다. 실험결과 알긴산 전구체의 농도가 4 wt%에서 8

wt%로 증가할수록 미세입자의 변형은  $0.006 \pm 0.007$ 에서  $0.342 \pm 0.025$ 로 증가되는 경향을 보여주며 이는 구형(sphere)에서 눈물(tear)형상으로 입자가 합성됨을 확인할 수 있다. 전구체 농도에 따른 합성되는 칼슘-알긴산 미세입자의 형상에 대한 상관관계를 통해 최적 안정화 조건은 4 wt% 알긴산 전구체임을 확인하였으며 본 조건을 바탕으로 다음 실험을 수행하였다. 다음으로 다중 미세노즐 주사침과 칼슘 수용액의 거리를 1.0 cm부터 3.0 cm로 증가시켜 합성되는 미세입자의 형상을 확인하였다[Figure 3(b)]. 실험결과 합성되는 미세입자는 액적이 합성되는 주사침 끝과 칼슘 수용액 간의 간격을 증가시키수록 변형이  $0.143 \pm 0.017$ 에서  $0.006 \pm 0.007$ 로 감소됨을 확인할 수 있으며 2.5 cm 이하인 경우 눈물 형상의 미세입자 합성이 이루어짐을 확인하였다. 따라서 균일한 구형의 미세입자를 합성하기 위해서는 간격이 3.0 cm 조건임을 확인하였다. Figure 3(c)와 같이 원심분리 회전속도는 합성되는 미세입자의 크기에 영향을 있음을 확인하였다. 실험결과 회전속도를 500 rpm에서 1500 rpm으로 증가시키수록 합성되는 입자의 직경은  $695.76 \pm 4.03 \mu\text{m}$ 에서  $332.83 \pm 4.56 \mu\text{m}$ 로 감소되는 경향성을 보여주며 1250 rpm 이상에서 미세입자 크기증가에 따른 알긴산 표면장력이 불안해져 불균일한 미세입자가 합성됨을 확인하였다. 반면 1000 rpm 이하의 조건에서는 균일한 미세입자 합성이 가능함을 확인하였으며 최적조건을 1000 rpm으로 고정하였다. 마지막으로 수집부 내에 있는 칼슘 수용액의 농도를 다르게 하였을 때 미세입자의 크기변화를 분석하였다[Figure 3(d)]. 실험결과 미세입자의 크기제어에 미미한 영향력이 있음을 확인할 수 있으며 칼슘 수용액의 농도 증가는 합성되는 미세입자의 크기를  $415.51 \pm 5.74 \mu\text{m}$ 에서  $373.41 \pm 4.69 \mu\text{m}$ 로 감소시킨다. 이는 알긴산과 칼슘 이온 간의 이온결합을 통한 가교를 진행함에 있어 미반응 알긴산 전구체들이 고농도의 칼슘 수용액 내에서 반응을 진행할 수 있으며 동시에 미세입자의 수축을 유도한다. 따라서 본 결과를 바탕으로 5 wt%의 칼슘 수용액을 최적의 농도조건으로 확인하였다. Figure 3의 내용을 종합하면, 원심력 기반 미세유체 반응기 내에서 입자합성 제어변수는 알긴산 전구체의 농도,

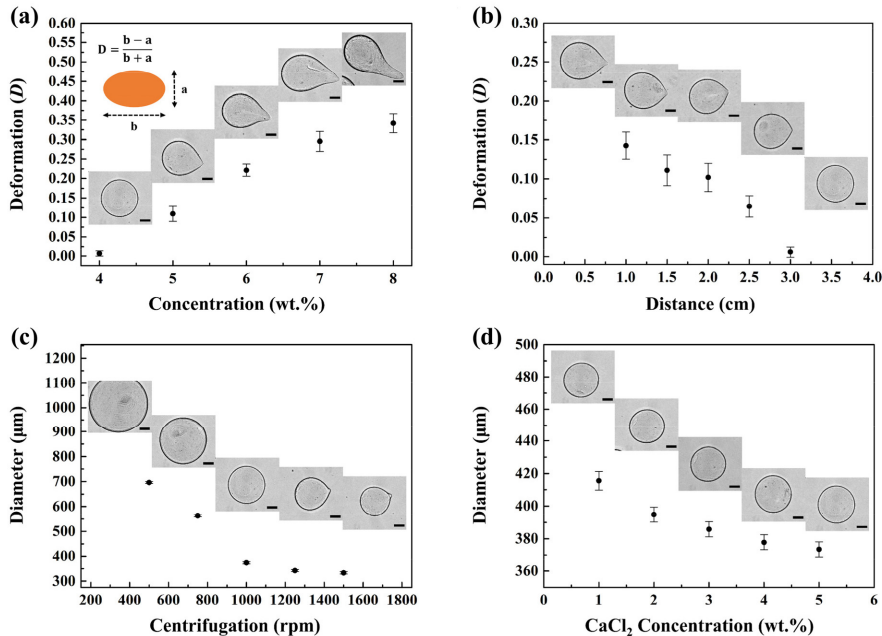
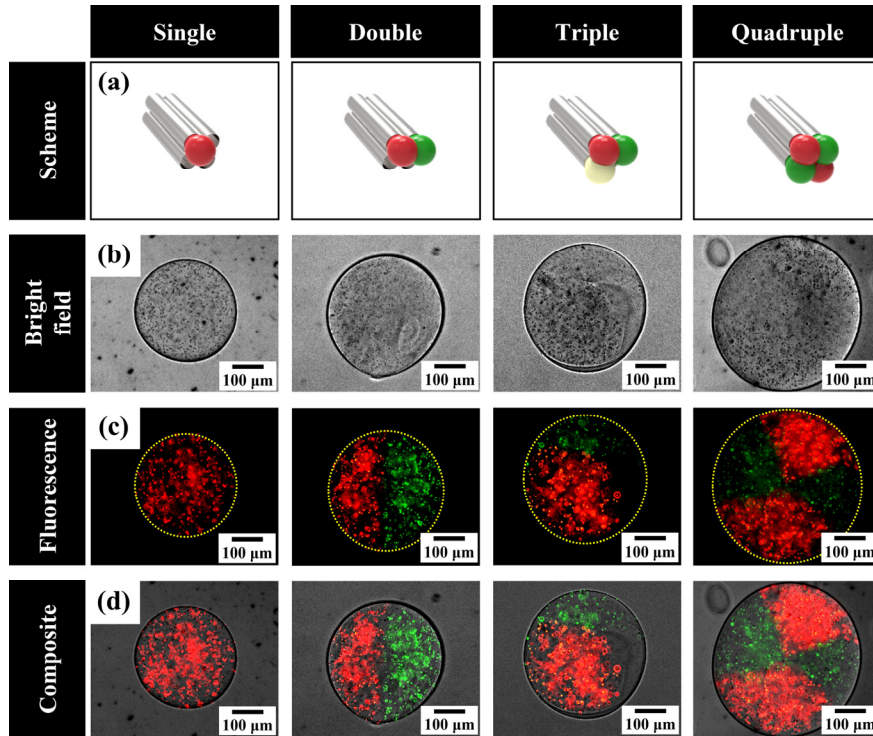


Figure 3. The effect of control parameters such as (a) alginate concentration, (b) distance between needle and CaCl<sub>2</sub> solution, (c) centrifuge speed, and (d) CaCl<sub>2</sub> concentration. Each experiment was repeated ten times. The scale bars are 100 µm.





**Figure 4.** One-step generation of chemical composition-controlled Ca-alginate microspheres, selectively loaded with green or red fluorescence polystyrene microspheres. (a) Schematic illustration of the generation process of multicompartment microspheres and its corresponding experimental results: (b) bright field, (c) fluorescence, and (d) composite images. Each experiment was repeated ten times.

다중 미세노즐 주사침과 칼슘 수용액 간의 거리, 원심분리기의 회전 속도, 그리고 칼슘 수용액의 농도로 요약할 수 있으며 최적의 조건은 4 wt% 알긴산 전구체, 거리 3 cm, 회전속도 1000 rpm, 5 wt% 칼슘 수용액 농도로써 단일 미세입자 제조를 위한 실험적 최적조건을 실험적으로 제시한다(C.V. < 2%).

### 3.4. 다중 미세입자 제조

개별 미세노즐로 구성된 다중 미세노즐은 합성되는 미세입자의 구획을 결정할 수 있으며 서로 다른 전구체를 미세노즐 내로 분주함으로써 화학적 성분제어가 가능하다. 서로 다른 화학적 조성을 갖는 전구체들은 접합되어 있는 개별 미세노즐 주사침 말단에서 병합되어 다중 구획으로 이루어진 미세액적을 형성한다. Figure 4와 같이 알긴산 전구체에 서로 다른 파장대를 갖는 형광 미세입자를 분산시켜 공간적 구획이 이루어짐을 증명하였다. 광학현미경 이미지를 통해 서로 다른 전구체의 조합은 합성되는 미세입자의 크기증가를 유도할 수 있으며, 형광 이미지 분석을 통해 서로 다른 형광입자가 담지되어 있음을 가시적으로 확인할 수 있다. 이는 접합된 미세노즐 주사침의 말단에서 서로 다른 용액들이 병합될 때 확산이 제한됨을 의미하며 동시에 칼슘 수용액 내에서 빠른 이온결합을 통해 공간적 분리가 이루어짐을 의미한다. 본 실험결과를 바탕으로 기능성 나노입자, 생체물질 및 약물을 다중 미세입자 내부로 함입시킴으로써 복잡한 조합의 화학적 조성제어가 가능하며 더 나아가 새로운 다중 기능성 소재개발을 기대할 수 있다.

## 4. 결 론

본 연구에서는 원심력 기반 미세유체 반응기 개발을 통해 물리적

크기 및 화학적 성분 제어가 이루어진 단분산성 칼슘-알긴산 미세입자를 합성하였다. 미세유체 반응기는 실험실 수준에서 쉽게 구할 수 있는 재료들의 조합을 통해 제작되며 간단한 원심분리 공정을 통해 유체흐름의 구동력을 유도하고 단분산성 칼슘-알긴산 미세입자 합성을 수행할 수 있다. 추가적으로 실험적 최적화 조건확립을 통해 4 wt% 알긴산 전구체, 3 cm의 다중 미세노즐 주사침과 칼슘 수용액 거리, 1000 rpm 원심분리 회전속도, 그리고 5 wt% 칼슘 수용액 조건에서 단분산성 미세입자 대량합성이 100 particles/min의 수율(yield)로 5분 이내에 가능함을 확인하였다. 최종적으로 다중 미세노즐을 통해 분주되는 전구체의 양에 대한 미세입자 크기제어를 수행할 수 있으며, 서로 다른 조성의 전구체 조합을 통해 공간적 구획이 이루어진 화학적 성분제어가 가능함을 증명하였다.

본 연구에서 개발한 원심력 기반 미세유체 반응기는 기존의 기술과 비교하였을 때 다양한 장점들을 보유하고 있다. 먼저, 반응기를 구성하고 있는 재료들은 상업적으로 쉽게 접할 수 있으며 간단한 조립 및 분해와 세척을 통한 재사용이 가능하다. 또한 본 시스템은 합성되는 미세입자에 대한 재현성이 우수하고 5분 이내에 대량생산이 가능하다는 장점이 있다. 마지막으로 특별한 기술 및 장치를 필요로 하지 않으며 간단한 조작을 통해 미세입자의 물리적, 화학적 제어가 가능하다는 특징이 있다. 따라서 본 연구를 통해 개발한 원심력 기반 미세유체 반응기는 접근성이 용이하고 경제성이 우수하므로 다양한 응용개발을 통한 발전가능성을 기대할 수 있으며, 특히 반응기에서 합성되는 다중 미세입자는 다양한 기능성 소재의 합입 및 이를 통한 시너지 효과를 통해 4차 산업시대를 대비하기 위한 새로운 스마트 소재개발을 기대할 수 있다.

## 감 사

본 연구는 2021학년도 상명대학교 교내연구비를 지원받아 수행하였음.

## References

1. S. M. Kang, G. W. Lee, and Y. S. Huh, Centrifugal force-driven modular micronozzle system: Generation of engineered alginate microspheres, *Sci. Rep.*, **9**, 12776 (2019).
2. S. M. Kang, M. Rethinasabapathy, G. W. Lee, C. H. Kwak, B. Park, W. S. Kim, and Y. S. Huh, Generation of multifunctional encoded particles using a tetrapod microneedle injector, *J. Ind. Eng. Chem.*, **74**, 164-171 (2019).
3. B. Park, J. Kim, S. M. Ghoreishian, M. Rethinasabapathy, Y. S. Huh, and S. M. Kang, Generation of multi-functional core-shell adsorbents: Simultaneous adsorption of cesium, strontium and rhodamine B in aqueous solution, *J. Ind. Eng. Chem.*, **112**, 201-209 (2022).
4. G. M. Whitesides, The origins and the future of microfluidics, *Nature*, **442**, 368-373 (2006).
5. C. M. Kim and G. M. Kim, Development of multilayered droplet splitting microfluidic system for preparation of microdroplet, *J. Korean Soc. Precis. Eng.*, **39**, 425-431 (2022).
6. P. L. Suryawanshi, S. P. Gumfekar, B. A. Bhanvase, S. H. Sonawane, and M. S. Pimlapure, A review on microreactors: Reactor fabrication, design, and cutting-edge applications, *Chem. Eng. Sci.*, **189**, 431-448 (2018).
7. A. Moreira, J. Carneiro, J. B. L. M. Campos, and J. M. Miranda, Production of hydrogel microparticles in microfluidic devices: a review. *Microfluid. Nanofluidics*, **25**, 1-24 (2021).
8. M. Xia, S.-M. Kang, G. W. Lee, Y. S. Huh, and B. J. Park, The recyclability of alginate hydrogel particles used as a palladium catalyst support, *J. Ind. Eng. Chem.*, **73**, 306-315 (2019).
9. M. Zhang, R. Ettelaie, L. Dong, X. Li, T. Li, X. T. Li, X. Zhang, B. P. Binks, and H. Yang, Pickering emulsion droplet-based biomimetic microreactors for continuous flow cascade reactions, *Nat. Commun.*, **13**, 1-11 (2022).
10. S. M. Kang, M. Rethinasabapathy, S. K. Hwang, G. W. Lee, S. C. Jang, C. H. Kwak, S. R. Choe, and Y. S. Huh, Microfluidic generation of prussian blue-iodine magnetic micro-adsorbents for cesium removal, *Chem. Eng. J.*, **341**, 218-226 (2018).
11. E. M. Lucchetta, M. S. Munson, and R. F. Ismagilov, Characterization of the local temperature in space and time around a developing *Drosophila* embryo in a microfluidic device, *Lab Chip*, **6**, 185-190 (2006).
12. N. Li Jeon, H. Baskaran, S. K. W. Dertinger, G. M. Whitesides, L. V. D. Water, and M. Toner, Neutrophil chemotaxis in linear and complex gradients of interleukin-8 formed in a microfabricated device, *Nat. Biotechnol.*, **20**, 826-830 (2002).
13. T. A. Hakala, F. Bialas, Z. Toprakcioglu, K. N. Baumann, A. Levin, G. J. L. Bernardes, C. F. W. Becker, and T. P. J. Knowles, Continuous flow reactors from microfluidic compartmentalization of enzymes within inorganic microparticles, *ACS Appl. Mater. Interfaces.*, **12**, 32951-32960 (2020).
14. J. H. Lee, J. Y. Ma, and J. C. Kim, The preparation and release property of alginate microspheres coated gelatin-cinnamic acid, *Appl. Chem. Eng.*, **24**, 471-475 (2013).
15. N. Kikuchi, M. May, M. Zwebner, J. Madamba, C. Stephens, U. Kim, and M. Mobed-Miremedi, Sustainable, alginate-based sensor for detection of escherichia coli in human breast milk, *Sensors*, **20**, 1-15 (2020).
16. Z. Wu, Y. Zheng, L. Lin, S. Mao, Z. Li, and J. Lin, Controllable synthesis of multicompartamental particles using 3D microfluidics, *Angew. Chem.*, **132**, 2245-2249 (2020).
17. G. Tang, R. Xiong, D. Lv, R. X. Xu, K. Braeckmans, C. Huang, and S. C. De Smedt, Gas-shearing fabrication of multicompartamental microspheres: A one-step and oil-free approach, *Adv. Sci.*, **6**, 1802342 (2019).
18. I. Kobayashi, K. Uemura, and M. Nakajima, Formulation of monodisperse emulsions using submicron-channel arrays, *Colloids Surf., A: Physicochem. Eng. Asp.*, **296**, 285-289 (2007).
19. Y. Hu, G. Azadi, and A. M. Ardekani, Microfluidic fabrication of shape-tunable alginate microgels: Effect of size and impact velocity, *Carbohydr. Polym.*, **120**, 38-45 (2015).
20. Y. Xia and G. M. Whitesides, Soft lithography, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **37**, 550-575 (1998).
21. E. Verpoorte and N. F. De Rooij, Microfluidics meets MEMS, *Proc. IEEE*, **91**, 930-953 (2003).
22. S. Giselbrecht, T. Gietzelt, E. Gottwald, C. Trautmann, R. Truckenmüller, K. F. Weibezahn, and A. Welle, 3D tissue culture substrates produced by microthermoforming of pre-processed polymer films, *Biomed. Microdevices*, **8**, 191-199 (2006).
23. L. Fan, Q. Yan, Q. Qian, S. Zhang, L. Wu, Y. Peng, S. Jiang, L. Guo, J. Yao, and H. Wu, Laser-induced fast assembly of wettability-finely-tunable superhydrophobic surfaces for lossless droplet transfer, *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **14**, 36246-36257 (2022).
24. A. S. Utada, E. Lorenceau, D. R. Link, P. D. Kaplan, H. A. Stone, and D. A. Weitz, Monodisperse double emulsions generated from a microcapillary device, *Science*, **308**, 537-541 (2005).
25. B. H. Kwon, K. G. Lee, T. J. Park, H. Kim, T. J. Lee, S. J. Lee, and D. Y. Jeon, Continuous in situ synthesis of ZnSe/ZnS core/shell quantum dots in a microfluidic reaction system and its application for light-emitting diodes, *Small*, **8**, 3257-3262 (2012).
26. M. G. Pollack, A. D. Shenderov, and R. B. Fair, Electrowetting-based actuation of droplets for integrated microfluidics, *Lab Chip*, **2**, 96-101 (2002).
27. E. Perrone, M. Cesaria, A. Zizzari, M. Bianco, F. Ferrara, L. Raia, V. Guarino, M. Cuscunà, M. Mazzeo, G. Gigli, L. Moroni, and V. Arima, Potential of CO<sub>2</sub>-laser processing of quartz for fast prototyping of microfluidic reactors and templates for 3D cell assembly over large scale, *Mater. Today Bio*, **12**, 100163 (2021).
28. S. W. Seo, K. Y. Ko, C. S. Lee, and I. H. Kim, CaCO<sub>3</sub> biomineralization in microfluidic crystallizer, *Korean Chem. Eng. Res.*, **51**, 151-156 (2013).
29. S. M. Scott and Z. Ali, Fabrication methods for microfluidic devices: An overview, *Micromachines*, **12**, 319 (2021).
30. D. J. Guckenberger, T. E. D. Groot, A. M. D. Wan, D. J. Beebe, and E. W. K. Young, Micromilling: A method for ultra-rapid prototyping of plastic microfluidic devices, *Lab Chip*, **15**, 2364-2378 (2015).
31. T. N. A. Vo and P. C. Chen, Maximizing interfacial bonding strength between PDMS and PMMA substrates for manufacturing hybrid microfluidic devices withstanding extremely high flow rate

- and high operation pressure, *Sens. Actuators A: Phys.*, **334**, 113330 (2022).
32. L. C. Duarte, I. Pereira, L. I. L. Maciel, B. G. Vaz, and W. K. T. Coltro, 3D printed microfluidic mixer for real-time monitoring of organic reactions by direct infusion mass spectrometry, *Anal. Chim. Acta*, **1190**, 339252 (2022).
33. Y. Zhu, Q. Chen, L. Shao, Y. Jia, and X. Zhang, Microfluidic immobilized enzyme reactors for continuous biocatalysis, *React. Chem. Eng.*, **5**, 9-32 (2020).
34. B. Park, S. M. Ghoreishian, Y. Kim, B. J. Park, S.-M. Kang, and Y. S. Huh, Dual-functional micro-adsorbents: Application for simultaneous adsorption of cesium and strontium, *Chemosphere*, **263**, 128266 (2021).
35. N. Honda, U. Lindberg, P. Andersson, S. Hoffmann, and H. Takei, Simultaneous multiple immunoassays in a compact disc-shaped microfluidic device based on centrifugal force, *Clin. Chem.*, **51**, 1955-1961 (2005).
36. B. J. Kim, H. S. Jeong, and C. H. Choi, Highly efficient production of monodisperse poly(ethylene glycol) (PEG) hydrogel microparticles by utilizing double emulsion drops with a sacrificial thin oil shell, *Korean Chem. Eng. Res.*, **60**, 139-144 (2022).
37. K. Maeda, H. Onoe, M. Takinoue, and S. Takeuchi, Controlled synthesis of 3D multi-compartmental particles with centrifuge-based microdroplet formation from a multi-barrelled capillary, *Adv. Mater.*, **24**, 1340-1346 (2012).

#### Authors

Ju-Eon Jung; Undergraduate Student, Department of Green Chemical Engineering, Sangmyung University, Cheonan 31066, Republic of Korea; wndjs621@gmail.com

Kang Song; M.Sc., Graduate Student, Department of Civil, Environmental, and Biomedical Engineering, the Graduate School, Sangmyung University, Cheonan 31066, Republic of Korea; 0songkang0@gmail.com

Sung-Min Kang; Ph.D, Assistant Professor, Department of Green Chemical Engineering, Sangmyung University, Cheonan, 31066, Republic of Korea; Department of Civil, Environmental, and Biomedical Engineering, the Graduate School, Sangmyung University, Cheonan 31066, Republic of Korea; smkang@smu.ac.kr