

프로젝션 마이크로광조형 기술을 이용한 생분해성 마이크로구조물 제작

최재원[†] · 하영명^{*} · 박인백^{*} · 하창식^{**} · 이석희^{*}

Fabrication of Biodegradable Microstructures using Projection Microstereolithography Technology

Jae Won Choi, Young Myoung Ha, In Baek Park, Chang Sik Ha and Seok Hee Lee

Key Words : Microstereolithography(마이크로광조형), Biodegradable Materials(생분해성 재료), PPF/DEF, Microneedle(미세바늘), Scaffold(인공지지체)

Abstract

Microstereolithography technology has potential capability for fabrication of 3D microstructures. It evolved from conventional SLA which is one of the RP processes. In a microstereolithography process, 3D microstructures can be easily fabricated by continuously stacking 2D layer which is photopolymerized using a liquid prepolymer. Combination between biocompatible/biodegradable photocurable prepolymer and 3D complex fabrication in microstereolithography makes broad application areas such as medical, pharmaceutical, and bio devices. In particular, a 3D microneedle for transdermal drug delivery and a scaffold for tissue engineering are fabricated using this technology. In this paper, the authors address development of microstereolithography system adapted to large surface and fabrication of various microstructures. In addition, to apply human body we suggest a biodegradable 3D microneedle and a scaffold using biodegradable photocurable prepolymer.

1. 서 론

마이크로광조형 (Microstereolithography) 기술은 3 차원의 복잡한 형상을 가공하는데 있어 탁월한 성능을 보인다¹⁻⁴. 마이크로광조형 기술은 기존의 광조형 기술로부터 발전되었으며, STL 파일을 이용하여 단면 2 차원 데이터를 생성한 다음 광의 주사 혹은 전사, 적층의 과정이 반복적으로 이루어짐으로써, 최종적으로 3 차원의 마이크로구조물을 제작할 수 있다. 마이크로광조형 기술은 크게

주사 방식과 전사 방식으로 나누어진다. 전사는 2 차원 단면을 미세 초점화된 광의 스팟(spot)을 이동시켜 수지를 경화시키는 방법이고¹, 후자는 2 차원 단면에 해당하는 마스크를 생성하여 이를 한꺼번에 광에 노출시켜 경화시키는 방법이다^{2,3}.

마이크로광조형에서 이용되는 재료는 액상의 수지로써, 모노머(monomer), 올리고머(oligomer), 광개시제(PI, photoinitiator), 첨가제(additives) 등으로 이루어져 있다^{6,7}. 이러한 수지는 기존의 쾌속조형에서 이용되는 수지를 그대로 이용할 수도 있고, 적용분야에 맞게끔 새로운 수지를 합성하여 이용할 수도 있다. 특히, 인체 적용을 위해 생분해성인 마이크로구조물을 가공할 경우, 몸속에서 분해가 가능한 재료를 이용하여 제작하여야 한다. 생분해성의 마이크로구조물에는 약물 전달을 위한 미세 바늘(microneedle)과 조직공학을 위한 인공지지체(scaffold) 등이 있다. 생분해성 재료로는 PLA(Poly

[†] 회원, 부산대학교 기계기술연구소

E-mail : palagent@pusan.ac.kr

TEL : (051)510-1476 FAX : (051)514-0685

^{*} 부산대학교 지능기계공학과

^{**} 부산대학교 고분자공학과

lactic acid), PGA(Poly glycolic acid), PLGA(Poly(D,L-lactic-co-glycolic acid)), MSA(Methacrylic sebacic acid), PPF(Poly(propylene fumarate)) 등이 있으며, 이 중에서 광가교가 가능한 재료는 MSA 와 PPF 가 있다^{8,9}.

본 연구에서는 미세 바늘과 인공지지체 등의 생분해성 마이크로구조물을 제작하기 위하여 PPF 를 합성하며, 마이크로광조형 장치에서 사용하기 위하여 희석제를 이용하여 점도를 낮추고, PI 를 첨가하여 광경화성인 prepolymer 합성에 대하여 다룬다. 또한 미세바늘과 인공지지체 등을 마이크로광조형 장치를 이용하여 직접 제작함으로써 생분해성 마이크로구조물의 인체 적용 가능성에 대하여 다룬다.

2. 마이크로광조형 기술

2.1 프로젝션 마이크로광조형 장치

마이크로광조형 기술은 레이저 초점을 제어하는 주사 방식(scanning method)과 광의 패턴을 생성하여 광시키는 전사 방식(projection method)이 있다. 본 연구에서는 선행 연구에서 개발된 전사방식의 마이크로광조형 장치를 활용하여 3 차원 마이크로구조물을 제작한다^{6,7}. Fig. 1 은 전사 방식의 마이크로광조형 장치의 개념도를 나타낸다. 광원으로는 수은램프(Mercury lamp)를 이용하였으며, 365nm 의 파장대만 추출하여 사용하였다. 광원으로부터 생성된 광은 광이송부를 거쳐 동적 마스크를 생성하여주는 DMD(Digital micromirror device)에 입사되어, DMD 에서 생성된 이미지만 튜브렌즈 방향으로 선택적으로 반사시킨다. 이렇게 패턴된 광은 최종적으로 약 5:1 의 배율인 대물렌즈를 이용하여 집광하여 단면을 경화시키며, Z 축의 이송을 통하여 적층과정이 반복적으로 진행된다.

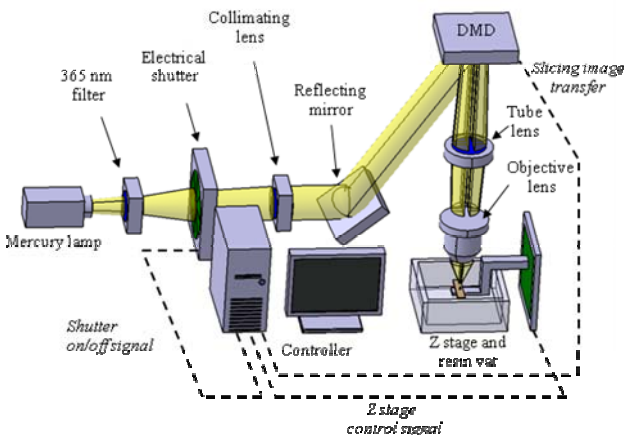


Fig. 1 Schematic of Projection Microstereolithography

2.2 3 차원 마이크로구조물 제작

이렇게 개발된 마이크로광조형 장치를 이용하여 다양한 3 차원의 마이크로구조물을 제작하였다. 마이크로구조물을 제작하는데 사용된 수지는 IBXA(Isobornyl acrylate), HDDA(1,6-Hexanediol diacrylate), BED(Bisphenol ethoxylated diacrylate)를 8:1:1 로 12 시간 블렌딩하여 기본 수지를 생성하였다. 경화 깊이를 제어하기 위하여 광흡수제인 Tinuvin 327 을 0.1wt%를 사용하였으며, 광개시제로 DMPA(2,2-dimethoxy-2-phenylacetophenone) 5wt%를 사용하였다. Fig. 2 는 이렇게 생성된 prepolymer 를 이용하여 제작된 마이크로구조물을 나타내며, Table 1 은 각 구조물에 대한 가공 파라메타 및 치수를 나타낸다.

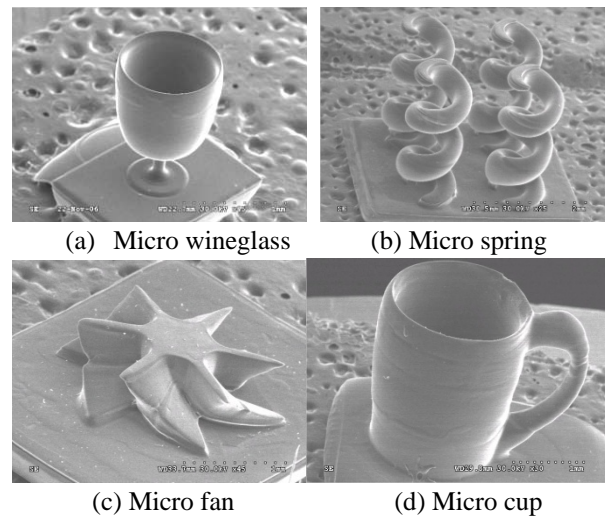


Fig. 2 Various 3D microstructures

Table 1 Fabrication parameter and dimensions of the fabricated microstructures

Model	(a)	(b)	(c)	(d)
Total layer number	300	200	50	200
Slicing thickness(μm)	5	12	10	12
Numerical aperture	0.3	0.13	0.13	0.13
Volume size (μm^3)	1000×1000×1500	1100×1100×2400	2000×2000×500	1950×1950×2400
Minimum feature size(μm)	30	310	80	95

2.3 대면적 마이크로광조형 장치

프로젝션 방식의 마이크로광조형 장치는 패턴형 성기인 DMD 의 크기 및 대물렌즈의 개구수 (Numerical aperture)에 따라 결정된다. 따라서 넓은 면적의 마이크로구조물을 가공하기에는 한계가 있다. 이러한 점을 보완하기 위하여 본 연구에서는 대면적 마이크로광조형 장치를 개발하였다. 대면적 마이크로광조형 장치는 광원부, 광이송부, 패턴형성부, 집광부 등을 X-Y 스테이지위에 올려 이동하면서 가공을 할 수 있게끔 개발하였다. Fig. 3 은 이러한 대면적 마이크로광조형 장치의 개념도를 나타낸다. Fig. 4 는 대면적 마이크로광조형 장치를 이용하여 가공된 마이크로구조물 배열을 나타낸다. Fig. 4(a), (b)는 Micro fan 을 나타내며, 총 100 개의 배열로 되어 있으며, 11.5mm×11.5mm 의 영역에서 가공된 것이다. Fig. 4(c), (d)는 Micro wineglass 를 나타내며, 총 25 개의 배열로 되어 있으며, 10mm×10mm 의 영역에서 가공된 것이다.

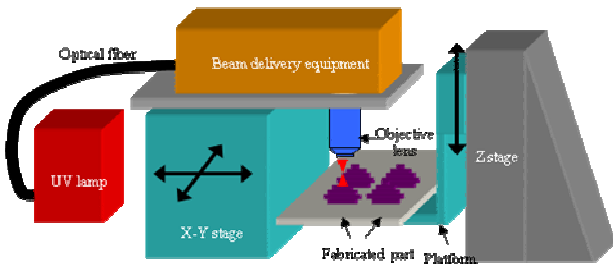


Fig. 3 Schematic of microstereolithography system adapted to a large surface

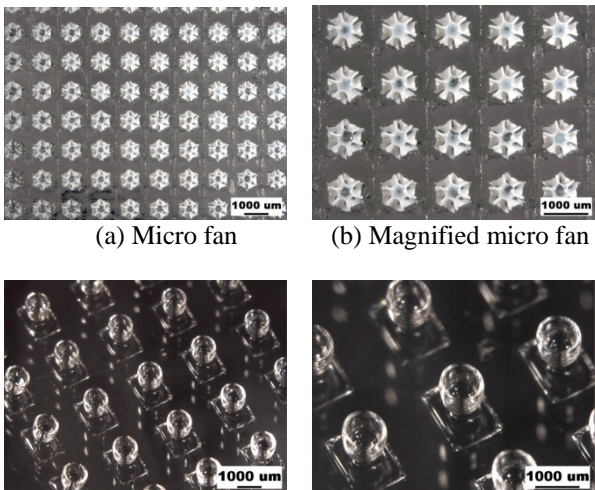


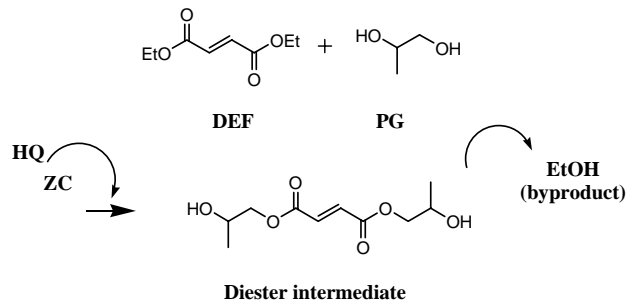
Fig. 4 Fabricated array-type microstructures

3. 생분해성 재료

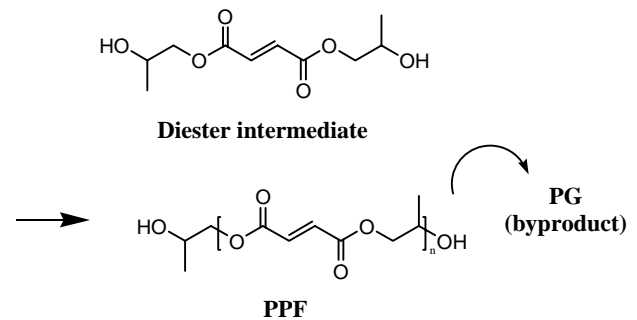
3.1 PPF 합성

생분해성 재료 중 마이크로광조형에서 이용할

수 있는 재료의 조건은 저점도 액상이며, 광가교가 가능한 C=C 이중 결합의 화학구조를 가져야 한다. PPF 는 이러한 조건을 만족하며, 희석제와 온도 조건을 이용하여 알맞은 점도로 유지할 수 있다. PPF 를 합성하기 위해서, DEF(Diethyl fumarate)와 PG(Propylene glycol)을 1:3 의 몰 비로 준비하고, ZC(Zinc Chloride)와 HQ(Hydroquinone)을 각각 반응 촉매와 가교억제제로 0.01:0.002 몰 비로 첨가하였다. 이렇게 준비된 시료를 바탕으로 100℃에서부터 반응을 시작한다. 100℃부터 150℃까지 매 20 분 마다 10℃씩 온도를 올려 반응시키며, 150℃를 유지하면서 부산물(Byproduct)인 에탄올(EtOH)의 양이 전체 반응의 80% 정도 생성될 때까지 반응시킨다. 이 반응을 통하여 diester 중간체가 생성되며, 이 중간체를 130℃ 진공하에서 transesterification 시켜 PPF 를 생성한다^{8,9}. Fig. 5 는 지금까지 설명한 PPF 의 합성과정을 나타낸다.



(a) Generation of diester intermediate



(b) Selfesterification

Fig. 5 Scheme of PPF Synthesis

3.2 Prepolymer 합성

PPF 는 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 이

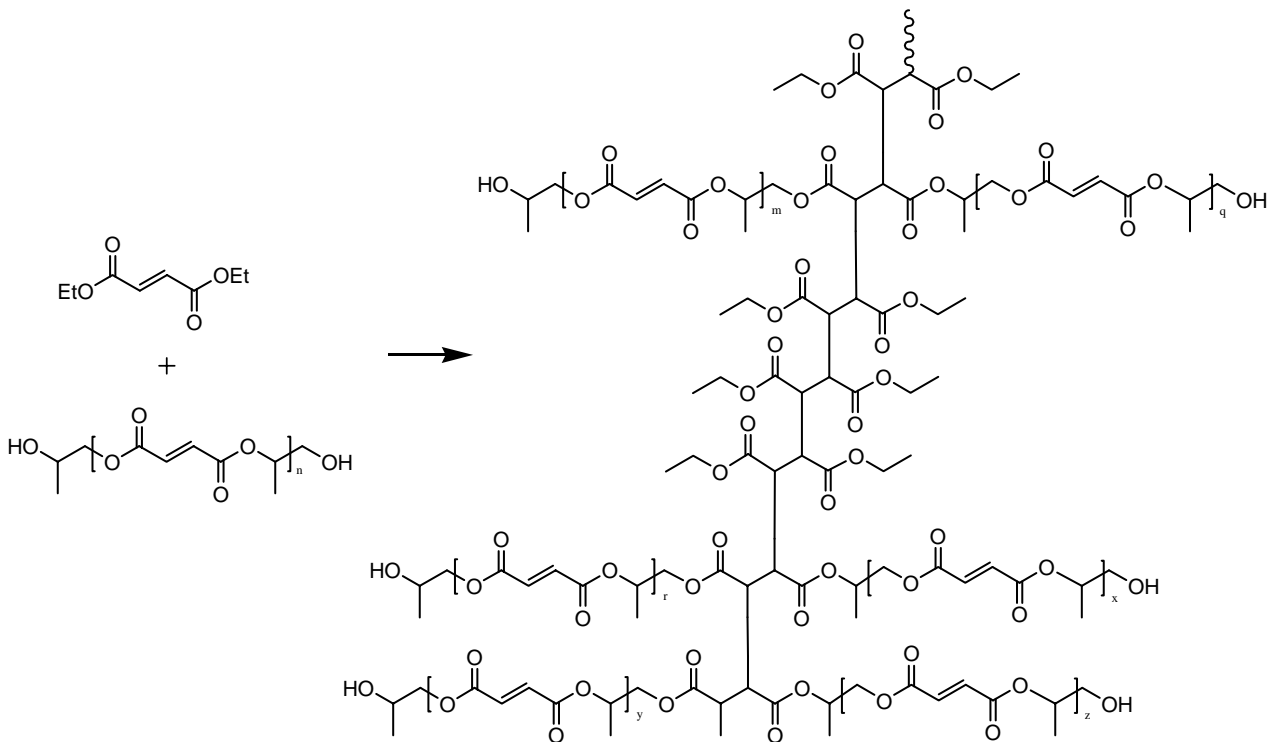


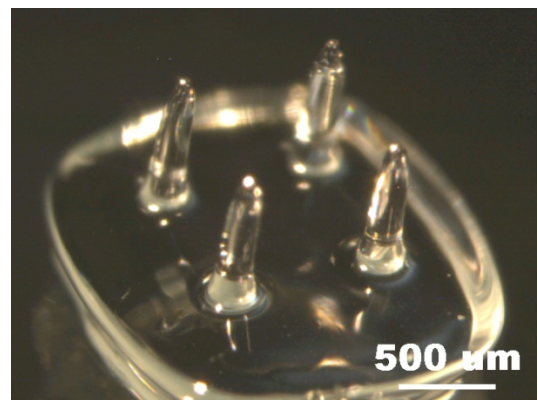
Fig. 6 Photopolymerization of PPF/DEF

용하는 재료는 PPF 를 합성할 때의 시료인 DEF 를 이용하며 이는 C=C 결합이 있어 광가교 반응이 이루어진다. 이러한 PPF:DEF 를 7:3 으로 희석한 다음 5wt%의 DMPA 를 이용하여 약 12 시간 블렌딩을 하여 최종 수지를 합성하였다. Fig. 6 은 PPF/DEF 의 광가교 반응을 나타내며, C 이중 결합이 광개시제의 라디칼에 의해 끊어지면서 연쇄적으로 라디칼 반응이 이루어지는 것을 나타낸다.

4. 생분해성 마이크로구조물

4.1 마이크로니들 제작

미세 바늘은 피부를 뚫어 약물이 전달될 수 있는 통로를 만들어 주며, 매우 작은 미세 바늘은 피부 신경에 도달하지 않기 때문에 통증을 못 느낀다¹⁰⁻¹². 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 선행연구에 비해 가공 정밀도는 떨어지나 인체에서 부서질 경우 시간이 지나면 서서히 분해가 된다. Fig. 7 은 이렇게 제작된 미세 바늘을 나타내며, 팁의 직경이 약 15 μm , 바닥부분의 직경이 약 180 μm , 길이가 약 850 μm 이다.



(a) Fabricated microneedle



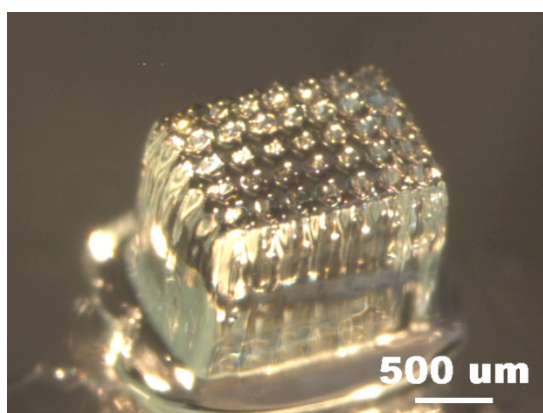
(b) Magnified image of microneedle tip

Fig. 7 Fabricated microneedle using PPF/DEF

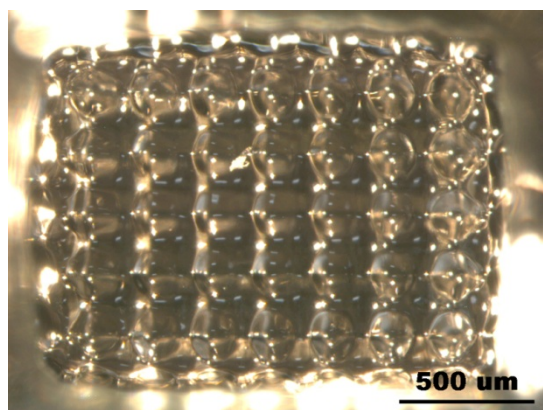
4.2 인공지지체 제작

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 한다¹³.

본 연구에서는 PPF/DEF 를 이용하여 다공성의 3차원 인공지지체를 Fig. 8 과 같이 제작하였다. 제작된 인공지지체의 크기는 약 $1700\ \mu\text{m} \times 1200\ \mu\text{m}$, pore 크기는 약 $150\ \mu\text{m} \times 150\ \mu\text{m}$ 정도이다.



(a) Fabricated scaffold



(b) Top view of scaffold

Fig. 8 Fabricated scaffold using PPF/DEF

5. 결론

본 연구에서는 마이크로광조형 기술을 활용하여 인체 적용이 가능한 생분해성 마이크로구조물 제작에 관하여 논의하였다. 마이크로광조형 기술은 3차원의 복잡한 마이크로구조물을 가공하는데 있어서 탁월한 성능이 있으며, 특히 기능성의 마이크로구조물을 제작하는데 있어서 유용하다. 기존

에 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 것이다.

후 기

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

참고문헌

- (1) Ikuta K. and Kirowatari K., 1993, "Real Three Dimensional Micro Fabrication Using Stereo Lithography and Metal Molding," *Proceedings of IEEE MEMS'93*, New York, USA, pp. 42~47.
- (2) Bertsch A., Zissi S., Jezequel J. Y., Corbel S. and Andre J. C., 1997, "Microstereolithography using a liquid crystal display as dynamic mask-generator," *Microsystem Technologies*, pp. 42~47.
- (3) Bertsch A., Bernhard P. and Renaud P., 2001, "Microstereolithography : Concepts and applications," *8th IEEE International Conference on Emerging Technologies and Factory Automation*, pp. 289~298.
- (4) Varadan V. K., Jiang X. and Varadan V. V., 2001, *Microstereolithography and other Fabrication Techniques for 3D MEMS*, John Wiley & Sons Ltd.
- (5) Ikuta K., Yamada A. and Niikura F., 2004, "Real Three-dimensional Microfabrication Process of Biodegradable Polymers for Future Implantable Microdevices," *1st IEEE Technical Exhibition Based Conference on Robotics and Automation (TexCRA 2004)*, pp. 107~108.
- (6) Choi J. W., Ha Y. M., Lee S. H. and Choi K. H., 2006, "Design of Microstereolithography System based on Dynamic Image Projection for Fabrication of Three-Dimensional Microstructures," *Journal of Mechanical*

- Science and Technology*, Vol. 20, No. 12, pp. 2094~2104.
- (7) Choi J. W., 2007, Development of Projection-based Microstereolithography Apparatus Adapted to Large Surface and Microstructure Fabrication for Human Body Application, Ph. D. Dissertation, *Pusan National University*.
- (8) Fisher J. P., Dean D., Mikos A. G., 2002, "Photocross-linking characteristics and mechanical properties of diethyl fumarate/poly(propylene fumarate) biomaterials," *Biomaterials*, Vol 23, pp. 4333~4343.
- (9) Haesslein A., Ueda H., Hacker M. C., Jo S., Ammon D. M., Borazjani R. N., Kunzler J. F., Salamone J. C. and Mikos A. G., 2006, "Long-term release of fluocinolone acetonide using biodegradable fumarate-based polymers," *Journal of Controlled Release*, Vol. 114, No. 2, pp. 251~260.
- (10) Henry S., McAllister D. V., Allen M. G. and Prausnitz M. R., 1998, "Microfabricated Microneedles: A Novel Approach to Transdermal Drug Delivery," *Journal of Pharmaceutical Sciences*, Vol. 87, No. 8, pp. 922~925.
- (11) Davis S. P., Allen M. G. and Prausnitz M. R., 2002, "The Mechanics of Microneedles," *Proceedings of the Second Joint EMBS/BMES Conference*, Houston, TX, USA, pp. 498~499.
- (12) Park J. H., Allen M. G. and Prausnitz M. R., 2005, "Biodegradable polymer microneedles: Fabrication, mechanics and Transdermal drug delivery," *Journal of Controlled Release*, Vol. 104, pp. 51~66.
- (13) Ma P. X. and Elisseeff J., 2006, Scaffolding in Tissue Engineering, *Taylor & Francis*.