

# 약물제제용 나노 입자 제조법

이종휘 · 김기현 · 유지연 · 최지연 · 이종찬

## 1. 서론

Genomics, proteomics, high through-put 기술 등 다양한 기초생물, 의학, 유기화학 분야의 기술 발전을 통하여 신약의 개발 속도는 최근들어 급격히 가속도가 붙기 시작하고 있다. 그 결과 신약 후보 물질들의 수가 급증하고 있는 추세이다. 현재는 약 3,000~10,000개 정도의 신약 후보 물질 중 약 5~10개

정도의 물질이 임상 phase I에 들어가고, 그 중 약 1개 정도의 신약이 최종적으로 얻어지는 것으로 알려져 있다. 스크린이 된 신약 후보 물질이 실질적인 신약으로 탄생하려면 많은 연구과정을 거쳐야 하는데, 고품형 경구제제와 같은 제제 연구가 그 중 중요한 부분의 하나이다. 신약 후보 물질들의 발굴 속도에 비해 약물 전달 기술은 상대적으로 발전이 늦어, 현재 많은 수의 신약 후보 물질들이 제제 기술 부족으로

**이종휘**  
1987~ 서울대학교 공업화학과 (학사)  
1991  
1991~ 서울대학교 공업화학과 (석사)  
1993  
1994~ University of Michigan, Ann Arbor (박사)  
1998  
2003~ 세종대학교 나노공학과 조교수  
현재

**김기현**  
2000~ 서울대학교 응용화학부 (학사)  
2004  
2004~ 서울대학교 응용화학부 석사과정  
현재

**유지연**  
1996~ 동덕여자대학교 응용화학과 (학사)  
2000  
2000~ 동덕여자대학교 응용화학과 (석사)  
2002  
2003~ 세종대학교 나노공학과 연구원  
현재

**최지연**  
2000~ 한국과학기술교육대학교  
2004 응용화학과 (학사)  
2004~ 세종대학교 나노공학과 (석사과정)  
현재

**이종찬**  
1985~ 서울대학교 공업화학과 (학사)  
1989  
1989~ 서울대학교 공업화학과 (석사)  
1991  
1992~ Case Western Reserve University (박사)  
1997

1996~ Case Western Reserve University (Research Associate)  
1998  
1999~ 서울대학교 응용화학부 조교수  
현재

이종휘



김기현



유지연



최지연



이종찬



### Preparation of Nanoparticles for Drug Formulation

세종대학교 나노공학과 (Jonghwi Lee, Ji-yeun Choi, and Ji Youn Yoo, Department of Nano Science and Engineering, Sejong University, Kwang-Jin-Gu, Gun-Ja-Dong 98, Seoul, Korea)

e-mail : jonghwi\_lee@yahoo.co.kr

서울대학교 응용화학부 (Ki-Hyun Kim and Jong-Chan Lee, School of Chemical Engineering, Seoul National University, San 56-1, Shilim-dong, Gwanak-Ku, Seoul 151-744, Korea)

사장되는 상황이다. 이들의 대다수는 신약 개발 중 첫 제제 단계에서 폐기되는 경우들이다. 대표적인 경우가 난용성 약물인데, 현재 제제 연구의 40% 정도를 차지할 정도로 그 중요성이 커지고 있다. 특히 신약 물질의 구조가 점점 복잡해지고 있는 현 추세는 난용성 신약 물질의 발굴이 증가 추세에 있다.

기존의 제약 공정은 수 마이크로에서 수백 마이크로 크기의 약물 결정 입자를 가지고 과립화 (granulation), 혼합 (mixing), tableting 등의 공정을 통해 주로 고형 경구제로 생산되고 있다. 이러한 제한적인 약물 크기 영역은 제제에 큰 제한을 가해 왔었다. 그러나 최근 들어 나노미터 크기의 약물 입자들을 쉽게 가공할 수 있는 방법들이 개발됨으로써 약물의 용해속도 범위가 획기적으로 늘어나게 되었고, 따라서 난용성 약물의 전달에 큰 개선이 이루어지게 되었다 (그림 1, 2 참조).<sup>1</sup> 최근의 이러한 방법들은 특히 기존의 많은 문제점들을 안고 있었던 에멀전 유사 방법들에 의존하지 않고 약물의 안정성과 가공의

용이함을 개선시킨 방법들이어서 더욱 그 의미가 크다고 하겠다. 최근에 개발된 약물로는 머크 (MSD)사의 Emend, 와이어스 (Wyeth)사의 Rapamune 등이 있다.

이러한 약물 나노 입자의 이용은 약물의 흡수도 향상 외에도 다양한 장점을 가지고 있다. 약물의 함량 증가가 쉽고, 흡수속도를 빠르게 하며, 여러 유기용매의 사용이나 극단적인 pH를 사용할 필요도 없어질 수 있다. 또한 다양한 약물전달체와 결합되어 표적 지향성, 지능성 전달체를 만드는 기초 기술로도 이용될 수 있다. 약물의 맛을 감추거나, 긴 약효 지속 효과를 기대할 수도 있고, fed/fasted variability를 감소시킬 수 있는 효과도 있다. 무엇보다 중요한 점은 마이크로 크기의 입자를 주로 다루던 기존 제약 공정이 이들 장점들 때문에 나노 입자를 가공할 수 있는 방향으로 발전하고 있다는 사실이며 이는 향후 약물전달체 가공의 방향에 큰 영향을 미칠 것이다.

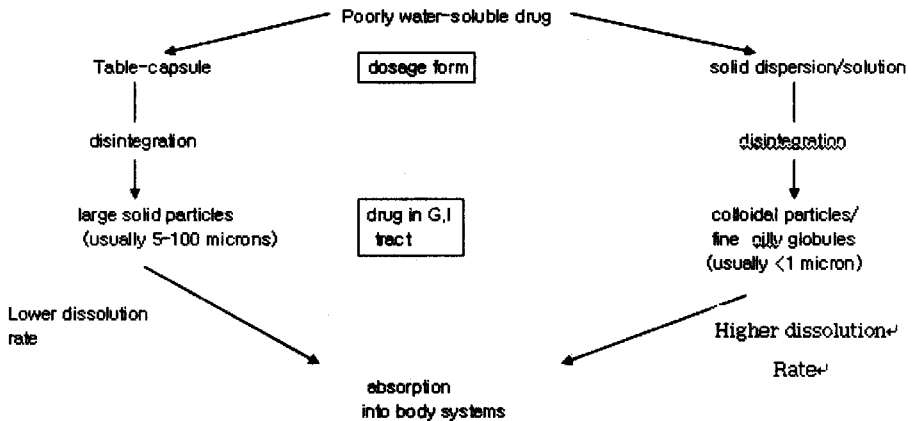


그림 1. 난용성 약물 제제를 위한 기존의 전형적인 방법들.

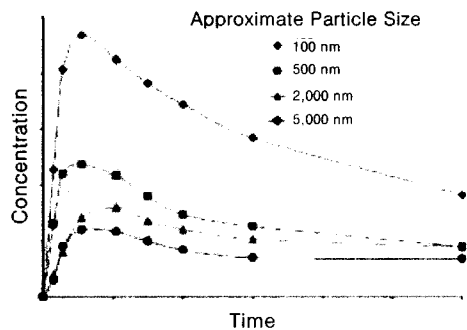
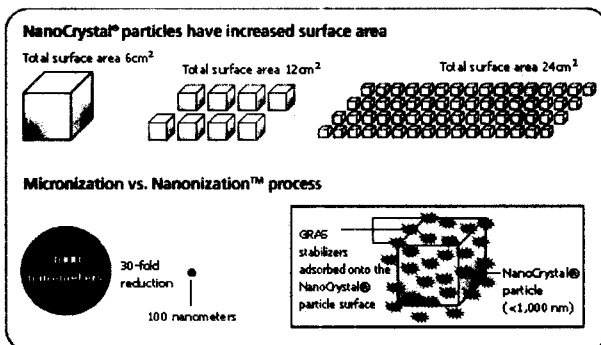


그림 2. 입자 크기 감소에 의한 약물 흡수도 변화 (자료출처 : Elan Co.).

## 2. 본론

약물의 나노 입자화는 필수적으로 고분자와 같은 보조 물질이 필수적이다. 고분자 물질들은 이미 약물전달체 연구에 필수적인 부분으로 자리잡고 있으며, 또한 나노 입자 제제에 중요한 물질로 연구되고 있다. 이들 고분자 물질들은 그 화학적 물리적 구조를 다양하게 변화시켜 약물전달에 필요한 특성들을 부여할 수 있어 약물전달 분야에 다양한 목적으로 이용되고 있다. 이미 거의 모든 약물제제에 고분자 물질 한 두 종류는 첨가되어 있을 정도로 그 사용 폭은 광범위하다. 약물 나노 입자 제조 시 고분자 물질의 역할은 주로 나노 입자의 높은 표면에너지를 안정화 시켜주는 안정화제로서 작용한다.

약물 나노 입자의 제조는 크게 두 가지 방법으로 이해할 수 있다. 첫째는 고분자 물질 등에 의존하는 열역학적 방법으로 안정한 입자를 제조하는 방법이다. 이는 표면에너지를 열역학적으로 보상해주면서 입자의 크기를 줄이는 방법이다. 입자의 크기가 줄어 표면적이 늘어나나 이를 보상해주는 방법이 있는 것이다. 대표적인 것이 계면활성제를 사용하거나, 고분자 물질 등을 사용하는 방법이다. 에멀전을 미세하게 만드는 방법이나, 표면에너지의 기여도가 적은 supercritical state를 사용하여 입자의 크기를 줄이는 방법 등이 이들에 속한다. 이들 방법은 열역학적으로 안정한 상황에서 만드는 과정이어서 에너지 소비가 적으며, 안정적인 나노 입자를 손쉽게 제조할 수 있으나 실지 제약공정에서 실용화시키기 어려운 점들이 있으며, 특히 나노 입자의 상태가 고상에서 액상 등으로 변화할 때 그 안정성을 유지시키기 어려운 점 등이 있다.

다른 종류의 방법들은 소위 동력학적 방법들이다. 즉 고에너지를 사용하여 표면에너지에서 오는 장애를 극복하는 방법들이다. 이들 방법에는 대표적으로 기계적 에너지를 사용하는 방법과 전기적 에너지를 사용하는 방법 등이 있다. 다양한 기계적 에너지들이 사용될 수 있는데, 대표적인 것으로 밀링, 전단응력, 고에너지 흐름, 초음파 등을 이용할 수 있다. 전기적인 에너지 역시 표면에너지의 극복에 효과적인 것이 확인이 되어 고전압을 이용하여 에어로졸을 만들거나 코팅 등에 사용되고 있다. 많은 경우 위 두 가지 종류의 방법, 즉 동력학적 방법과 열역학적 방법을 결합하여 두 가지 이상의 방법을 동시에 사용하여 효율적으로 약물 나노 입자를 제조한다.

### 2.1 기계적 에너지를 이용한 방법들

약물 나노 입자를 얻기 위한 기계적 에너지의 사용은 주로 분쇄 (comminution)의 원리를 기본적으로 이용한다. 입자 크기 감소를 위한 수많은 밀링 기술과 기기들이 있는데, 그 중 대표적인 몇 가지 방법들을 설명하고자 한다.

#### 2.1.1 유체 에너지 밀링 (Fluid Energy Milling)

이 방법은 흔히 air jet mill 또는 air classifying mill 이라고 한다. 약물을 가공기 챔버 (chamber)에 넣어서 순환하면서 입자들이 갈리는 방법이다. 공기는 가공기 챔버 주변에 수많은 젯 (jet)을 통해 높은 점도 상태를 통과해서 분쇄를 얻어낸다. 젯의 구멍은 챔버 중앙의 약물 회전에 영향을 주기 위해서 조정한다. 약물의 분쇄는 약물 입자끼리 충돌함으로써 젯 배출구 가까이에서 일어나며, 그 후 분쇄 챔버로 나가게 된다. 분쇄 챔버의 구조, 배출구의 위치, 젯의 배열은 나선형의 챔버로 들어가는 약물 입자에 영향을 미친다. 밀링을 통한 입자분쇄는 공급률과 노즐압력의 상관관계가 중요한데, 노즐압력의 증가와 공급률감소는 입자 크기 감소율을 증가시킨다.

유체 에너지 밀링은 상당한 양의 작은 입자 생산을 가능하게 해준다. 1~30  $\mu\text{m}$  밀링된 입자 크기는 쉽게 얻을 수 있는데, 최근에는 1  $\mu\text{m}$  이하의 입자를 얻는 방법들이 열역학적 방법과의 결합을 통하여 개발되고 있다. 보통의 경우 유체 에너지 밀링 1시간 동안 10~100 kg을 배출할 수 있다.<sup>2</sup> 유체 에너지 밀링은 시간 효율이 높은 매력적인 특성을 가지고 있으며, 세척과 소독이 쉽다.

#### 2.1.2 볼 밀링 (Ball Milling)

볼 밀링은 grinding media와 약물 재료를 넣고 배출하기 위한 포트 (port)를 가진 원통형의 vessel로 가능하다. Vessel은 축이 회전하게 만들어졌고 grinding media가 벽에 부딪치고 떨어지게 한다. Grinding media의 cascading 작용은 입자 크기 감소에 영향을 미친다.

Critical speed는 회전하는 동안 원심력 때문에 grinding media가 cascade작용을 멈추는 속도로 이 속도보다 느리게 회전하여 cascade 작용이 유지되도록 해야 한다. 회전속도가 감소함에 따라 마찰 (attrition)은 입자 크기 감소에 더 큰 역할을 한다. 볼밀 공정에 영향을 끼치는 grinding media의 특성은 모양, 밀도, 크기, 경도 등이다. Grinding media

의 밀도와 경도의 증가는 크기 감소의 속도와 양을 증가시킨다. Media 크기 감소는 입자 크기 감소의 속도와 양을 증가시키기 쉽다. 미세한 물질을 생산하기 위한 grinding media는 모양이 구형이고 주로 세라믹이나 강철로 만들어졌다. 계면활성제나 수용성 고분자를 함께 쓰는 수중 볼 밀링은 서브 마이크로 미만의 입자를 얻는 방법으로 실용화되고 있다.<sup>3</sup>

### 2.1.3 미디어 밀링 (Media milling)

미디어 밀링은 비드 밀링 (bead milling)이라고도 한다. 이것은 액체 medium 안에 떠 있는 물질의 분쇄를 하는 방법이다. 미디어 밀링은 수평, 혹은 수직으로 디자인되었다. 원통형의 grinding 챔버는 축 (shaft)을 가지고 있고 축에는 몇 개의 디스크가 붙어있다. 챔버는 대략 부피에 80%를 grinding media가 차지한다. Grinding media는 유리, 세라믹, 플라스틱 등이고 구 모양이며 지름은 대략 0.2~4 mm이다. 축은 높은 점도에서 회전할 수 있도록 설계되어 있다. 입자 분쇄는 디스크와 grinding media가 회전하면서 발생하는 압축-변형 때문에 분쇄가 일어난다.<sup>3</sup>

미디어 밀링을 통해서 가공한 후 분쇄 시간을 변화시켜서 입자 크기 변화를 보았다 (그림 3 참조).<sup>4</sup> 마이크로 크기의 물질이 나노 크기로 안정된 값에 도달하는 것을 볼 수 있다. 또한 그림 4는 AFM (Atomic Force Microscope)이 보여주는 미디어 밀링을 통해서 가공한 입자들의 morphology이다 (그림 4 참조).<sup>4</sup>

### 2.1.4 High Pressure Homogenization

액체 medium에 걸리는 높은 압력을 통한 ho-

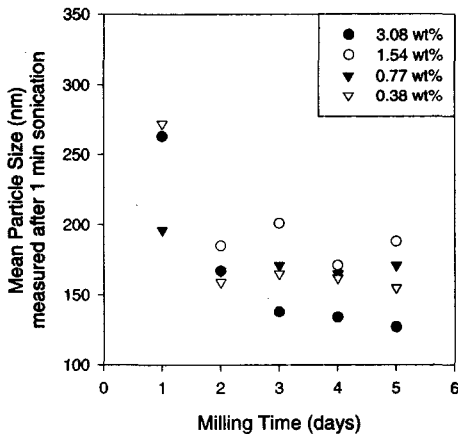


그림 3. 분쇄 시간에 따른 평균 입자 크기 변화의 예. 가공 전의 입자 크기=10 μm.



그림 4. AFM을 이용하여 media milling으로 가공한 물질의 입자 morphology 조사.

mogenization 방법으로 액체 흐름이 두 갈래로 나뉘어지고 그것은 고압하에서 서로 직행한다. 액체 위에 떠있는 입자는 변형과 캐비테이션 (cavitation)의 힘에 의해서 크기가 감소된다.<sup>5</sup> 높은 압력하에서 나노 입자를 얻기 위한 밀링 방법은 평균 입자 크기, 분포의 폭과 관련이 있다.<sup>5</sup>

### 2.2 전기적 에너지에 의한 방법

입자의 크기를 자유 자재로 조절하고, 좁은 입자분포를 지니는 마이크로미터/나노미터 크기의 입자를 만드는데 최근 많은 연구가 진행되고 있는데, 전기적 에너지를 사용하는 방법은 이 목적에 적절한 방법이다. 입자들은 보통 에어로졸이나 하이드로졸의 형태로 만들어지는데, 그 중 이중 구조를 갖고 있는 물질들 (즉 어떤 물질을 다른 물질이 감싸고 있는 것들)은 음식물 첨가제 분야나<sup>6-8</sup> 특수 물질들의 조제,<sup>9,10</sup> 또는 약물 전달 분야 등에 있어서 유용하기 때문에 많은 연구가 진행되고 있다. 여기서는 전기적 에너지에 의한 방법에 기초가 되는 액체 분사법 (liquid jet)에서 출발하여 대전된 액체를 이용한 마이크로/나노 입자 제조법에 대해서 알아보도록 하겠다. 최근에 연구되고 있는 대전된 동축액체 분사법 (electrified coaxial liquid jets)의 원리와, 축척 법칙 (scaling law)도 아울러 설명하고, 이 방법을 이용한 입자제조의 예에 대해 알아보겠다.

#### 2.2.1 액체를 이용한 마이크로/나노 입자 제조

##### 1) 전기 분무 (Electrospray, ES)

전기 분무법에서는 대전된 모세관으로 전기 전도성의 액체가 천천히 주입된다. 이 액체와 주위와의 전위차가 수 킬로 볼트 이상이 되면, 모세관 끝부분의 매니스커스가 흔히 테일러 원뿔 (Taylor cone)이라고 불리는 원뿔형태의 모양으로 변한다.<sup>11</sup> 이 테일

러 원뿔의 끝으로부터 액체가 아주 얇은 두께로 분사되고, 더 나아가 대전된 작은 방울 (droplet)을 형성한다.<sup>12</sup> 전기 분무법이 사용되는 대표적인 예는 질량분석기이다. 이 방법을 이용하면 액상에서 거대한 분자량을 갖는 생체분자들의 분자량을 효과적으로 분석할 수 있다.<sup>13</sup> 전기 분무법을 이용하면 모세관의 크기에 상관없이 수십 나노미터에서 수백 마이크로미터까지 다양한 크기의 단순 분산된 액체방울을 만들어 낼 수 있다.

2) 선택적 회수법 (Selective Withdrawal, SW)

선택적 회수법을 간단히 설명하면 다음과 같다. 우선 두 가지 종류의 서로 섞이지 않는 액체의 경계면으로부터 S 만큼의 높이에 튜브의 끝을 위치시킨다. 액체의 회수속도 Q가 느릴 때는 두 가지 액체 중 위층에 있는 액체만 튜브 속으로 빨려 들어온다. Q를 충분히 증가시키거나 S를 낮추면 아래층의 액체가 위층의 액체에 둘러 쌓인 채 튜브 속으로 함께 빨려 들어온다.<sup>14,15</sup> 선택적 회수법의 대략적인 모식과 실제 사진을 **그림 5**의 (a)와 (b)에서 나타내었다.<sup>16</sup>

3) 흐름 집속법 (Flow Focusing Technique, FF)

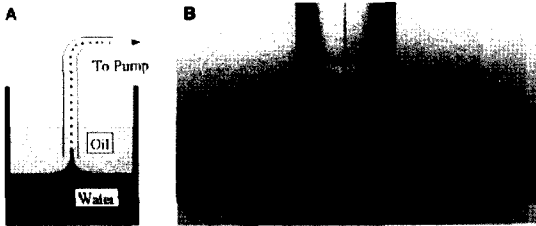
이 방법에서는 작은 구멍이 뚫린 얇은 판 바로 위로 모세관의 끝을 위치시키고, 그 모세관으로 액체를 흘려 보낸다. 이와 동시에 다른 종류의 유체를

모세관을 둘러싸며 얇은 판에 뚫려진 구멍으로 흘러 보낸다. 이 유체의 흐름에 의해 모세관의 끝부분에서 형성된 매니스커스가 변형되어 뾰족한 형태를 이루고, 이로부터 가느다란 젯이 분사된다. **그림 6**은 흐름 집속법의 간단한 모식도이다. 전기 분사법과 마찬가지로 젯의 두께는 모세관의 두께와 상관 없이 얇게 형성된다.<sup>17,18</sup>

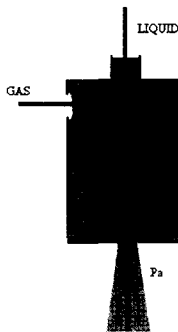
4) 유도 젯 분사법 (Induced Jet Break-up, IJB)

이 방법은 전기 분사법과 유사하나, 모세관에서 흐르는 층 흐름을 AC 전기장을 걸어 주어서 분사시키는 방법이다.<sup>19-21</sup> **그림 7**은 각각 폴리카보네이트 기판 위에 carboxymethyl-cellulose(CMC)를 DC와 AC 전기장을 이용하여 코팅시킨 뒤 광학 현미경으로 관찰한 사진이다.

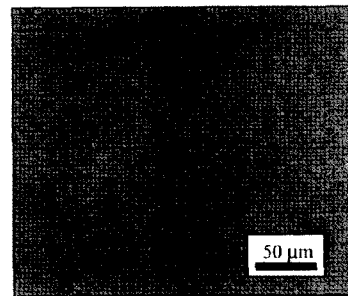
위에서 설명한 방법들은, 전체 입자들의 크기를 잘 조절할 수 있고 코팅된 두께와 코팅되는 물질의 크기를 비교적 효과적으로 변화시킬 수 있다. 하지만 이러한 모든 특징들을 한꺼번에 조절하는 것은 사실상 불가능하다. 이에 비하여 다음에 언급할 대전된 동축액체 분사법은 여러 가지 인자들-걸어준 전기장의 세기, 유체의 유속, 유체의 점도 등등-에 따



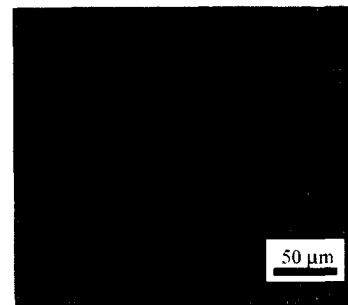
**그림 5.** (A) 선택적 회수법의 모식도. (B) 물이 기름에 둘러싸인 채 직경 1.6 mm의 관으로 빨려 들어가고 있는 사진.



**그림 6.** 흐름 집속법의 모식도.



(a)



(b)

**그림 7.** CMC를 폴리카보네이트 기판 위에 코팅시켜 본 광학현미경상의 모습. (a) DC 전기분사법 이용, (b) AC전기분사법 (IJB) 이용.

라 원하는 두께로 코팅된 다양한 크기의 입자들을 제조할 수 있다는 장점을 갖는다. 다시 말하면, 이 방법을 사용하면 코팅되는 물질의 크기를 원하는 크기로 변화시킬 수 있고, 입자들의 크기 분포가 단순 분산에 가까울 뿐만 아니라, 코팅의 두께도 필요에 따라 조절할 수 있다. 아직 초기 연구 단계이지만, 그 유용성으로 인하여 앞으로 약물 입자 제조를 포함한 다양한 분야에서 매우 유용하게 이용될 것으로 기대된다.

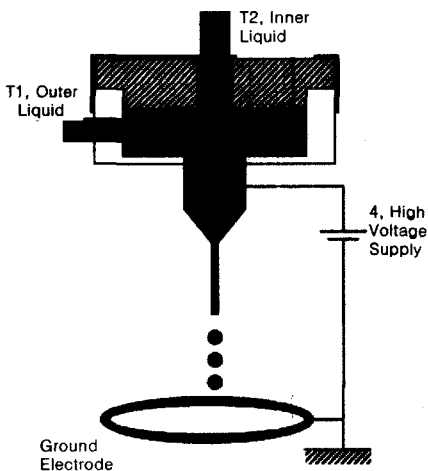
### 2.2.2 대전된 동축액체 분사법

최근 연구에서는, 두 가지 섞이지 않는 액체를 동축에서 분사함과 동시에 전압을 걸어주어 전기유체역학적 (electrohydrodynamic, EHD) 힘을 이용하여 나노미터 정도 두께의 젯을 얻었다는 결과가 보고되었다.<sup>22</sup> 이러한 젯은 단순 분산된 작은 방울을 형성하는데, 그 방울의 크기는 마이크로미터에서 나노미터 범위로 조절이 가능하다. 현재 이 방법으로 직경 150 nm 크기의 입자까지 제조되었다고 보고된 바 있다.<sup>22</sup> 여기서는 대전된 동축액체 분사법의 원리와 특징을 간단하게 설명하고, 축척법칙 (scaling law) 과 관계된 실험 결과를 정리 하겠다.

#### 1) 대전된 동축액체 분사법의 원리와 특징

대전된 동축액체 분사법을 이용하여 마이크로/나노 입자를 만드는 실험 장치를 **그림 8**에서 대략적으로 나타내었다.

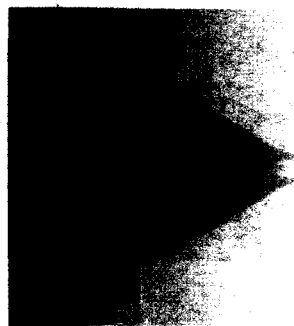
**그림 8**에서와 같이, 동일한 축에 위치해 있는 서로 다른 크기의 모세관으로 서로 섞이지 않는 두 액체를 적당한 속도로 주입한다. 모세관의 직경은 보통



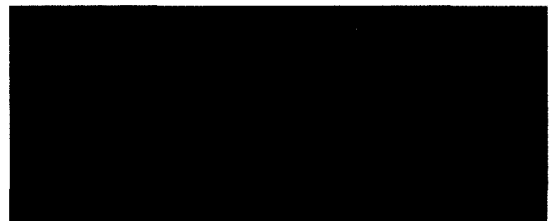
**그림 8.** 대전된 동축액체 분산장치의 모식도.

수십 마이크로미터에서 수 밀리미터의 크기가 사용되고, 바깥쪽 모세관에 수 킬로 볼트의 전압을 걸어주게 된다. 안쪽 모세관에 가해진 전압은, 바깥쪽을 흐르는 액체의 전기 전도도에 따라 달라진다. 모세관을 흐르는 유속과 전위의 크기가 적당한 범위에 이르면, 모세관의 끝부분에서 바깥쪽 액체가 안쪽 액체를 감싼 모양의 테일러 원뿔이 형성된다. **그림 9**는 이와 같은 형태를 찍은 모습이다. 안쪽의 모세관을 통하여 염료가 첨가된 ethylene glycol (EG)을 5 mL/h의 유속으로 흘려주었고, 바깥쪽의 모세관으로는 somos를 6 mL/h의 유속으로 흘려주었다. 가해진 전압은 6.5 kV이고 모세관에서 관까지의 거리는 2.5 cm이다. 바깥쪽 모세관의 내경은 1.1 mm, 외경은 1.5 mm이며, 안쪽 모세관의 내경과 외경은 각각 0.9 mm, 0.5mm 이다.<sup>23</sup>

이와 같은 방법을 이용하면, 원하는 크기를 갖고 적당한 코팅 두께를 갖는 입자들을 단순 분산으로 만들 수 있다. 이와 같이 단순 분산된 입자들의 사진을 **그림 10**에 나타내었다. 여기서도 바깥쪽 액체는 광 고분자인 somos를 사용하였고, 안쪽 액체로는 물을 흘려주었다. 마찬가지로 적당한 유속을 유지하면서 전압을 걸어주게 되면, 모세관의 끝에서 형성



**그림 9.** 대전된 동축액체 분사를 통해 형성된 테일러 원뿔 구조의 분사.



**그림 10.** 동축액체 분사를 통해 얻은 단순 분산된 입자들. 오른쪽 사진처럼 입자들을 바꾸면 입자 크기를 다양하게 제조할 수 있다. 각각의 외경은 (A) 10  $\mu\text{m}$  and (B) 8  $\mu\text{m}$ .

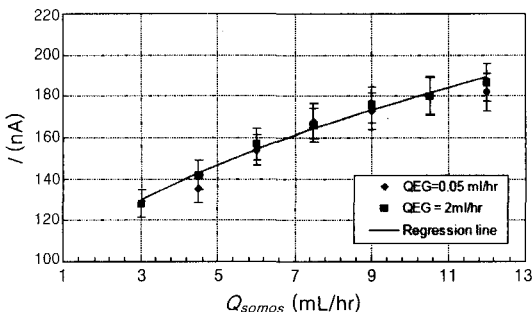
된 테일러 원뿔에서 젯이 분산되면서, 물 입자를 somos가 둘러싸고 있는 이중구조의 입자가 만들어진다. 이 입자는 전하를 띠게 되는데, 전하를 중성화시켜 손실을 최소화시킨 다음 광 고분자인 somos에 자외선을 쬐어 주어 경화시키면 안정한 입자를 얻게 된다. **그림 10**의 (a)와 (b)에서는 조건을 변화시켜서 입자의 크기를 변화시킨 사진이다.<sup>22</sup>

### 2) 축척 법칙 (Scaling Laws)

앞에서 언급했듯이 대전된 동축액체 분사법을 이용하면, 입자를 만드는 데 있어서 여러 가지 인자들—두 액체들 각각의 유속이나 물리적 성질 (전기 전도도, 유전율, 표면장력, 점도 등등)—을 변화시키기에 따라 각 층의 두께를 조절할 수 있다. 하지만 유감스럽게도 이러한 인자들이 어떻게 영향을 주는지, 서로 어떠한 상관관계가 있는지는 아직도 명확히 밝혀지지 않은 실정이다. 심지어 단순한 전기분사의 경우에서조차도 여러 인자들의 영향은 아직 명쾌한 결론이 내려지지 않았기 때문에,<sup>24-27</sup> 수치해석적 방법이나<sup>28</sup> 더 정교한 실험이 요구되고 있다. 여기서는 대전된 동축액체 분사법에 있어서 이러한 인자들이 어떠한 영향을 주는지에 관한 최근의 연구 결과들을 소개하도록 하겠다. 특히 여러 종류의 액체들로 실험하여 얻은, 젯으로부터 전도된 전류의 양에 대한 연구 결과와, 액체의 유속과 액체의 성질—전기 전도도  $K$ , 유전상수  $\beta$  등—이 입자 직경에 미치는 영향에 대한 실험 결과에 대하여 기술할 것이다.

### 3) 구동 액체 (Driving Liquid)

**그림 9**와 같이, somos가 EG를 감싸며 테일러 뿔에서 분사되는 동축액체 젯에서, 두 가지 액체의 흐름 속도가 미치는 영향을 알아보기 위하여 젯의 전



**그림 11.** Somos로 둘러 쌓인 EG의 동축액체에서, EG의 두 가지 흐름속도 상에서 각각 somos의 흐름속도와 전달된 전류의 상관관계 (EG의 전기 전도도  $K_{EG}=1.1 \cdot 10^{-5}$  S/m).

류를 측정해 보았다. 그 결과를 **그림 11**에 나타내었다. Somos의 흐름 속도가 증가할 때 전류도 증가하는데 비하여, EG의 흐름 속도가 40배나 커져도 전류의 크기에는 큰 변화가 없었다.<sup>23</sup>

이 경우와 같이 동축 젯에 의한 전류의 크기가 두 종류의 액체 중 한 쪽 (이 경우에는 somos)의 흐름속도에만 영향 받을 때 이 액체를 구동 액체라고 부른다. 두 종류의 액체 중에서 어느 것이 구동 액체가 되는지는 그들의 전기 완화시간 (electrical relaxation time)을 비교해서 설명될 수 있다. 전기 완화시간은 전하의 섭동 (perturbation)을 완화시키는 데 걸리는 시간으로써, 다음과 같은 식으로 나타내어진다.

$$t_e = \beta \epsilon_0 / K$$

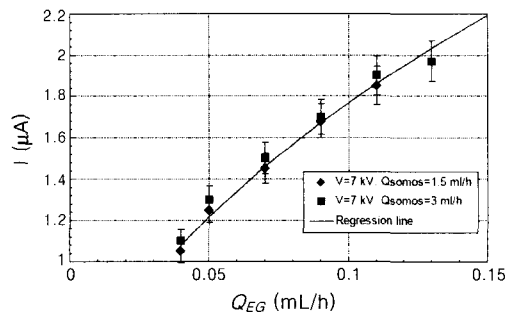
$t_e$  : 전기 완화시간

$\epsilon_0$  : 진공 유전율 (vacuum permittivity)

$\beta$  : 액체의 유전율 (dielectric constant)

**그림 11**의 경우와 같이 바깥쪽 액체 (somas)의 전기 완화시간이 안쪽의 액체 (EG)보다 훨씬 짧은 경우, 전하들은 경계면 바깥쪽에 더 많이 위치하게 되고 그 결과 벌크 상태의 액체로부터 바깥쪽에 있는 액체를 훨씬 더 강하게 끌어당길 수 있다 (**그림 11**의 경우 전기 완화시간의 비는 0.057.  $\beta_{Somas} \approx 13.5$ ,  $K_{Somas} \approx 6.3 \cdot 10^{-5}$  S/m,  $\beta_{EG} \approx 41.1$ ,  $K_{EG} \approx 1.1 \cdot 10^{-5}$  S/m,  $\epsilon_0 = 8.85 \cdot 10^{-12}$  C<sup>2</sup> N<sup>-1</sup> m<sup>-2</sup>).

만약 비-구동 액체에 적당한 첨가제를 넣어 충분히 전기 전도도를 향상시킨다면, 구동 액체는 바뀔 수 있다. 그 예를 **그림 12**에 나타내었다. **그림 12**에서는 EG의 전기 전도도를 1800배 향상시켜 보았다.



**그림 12.** Somos로 둘러 쌓인 EG의 동축액체에서, somos의 두 가지 흐름속도 상에서 각각 EG의 흐름속도와 전달된 전류의 상관관계 (이때의 EG의 전기 전도도  $K_{EG}=2 \cdot 10^{-2}$  S/m).

그 결과, 젯에 의한 전류의 크기는 somos의 흐름 속도와는 무관했고 EG의 흐름 속도와는 밀접한 관계를 보임을 알 수 있었다. 이로부터 이 경우에 전하는 전기 전도성이 더 뛰어난 EG를 통해서 전달되었음을 알 수 있고, 또한 EG가 구동 액체임을 확인할 수 있다.<sup>23</sup>

4) 전류 축척 법칙

구동 액체의 흐름 속도와 전류의 상관관계를 알아보기 위한 실험은 주로 다음과 같이 행해졌다. 먼저 해바라기 기름과 같은 절연성 액체와, EG나 탈염수 (de-ionized water)와 같은 반도체물질을 각각 하나씩 포함하는 액체의 조합을 선정하였다. 표 1에서와 같이 동일한 조건에서 안쪽과 바깥쪽의 액체를 바꿔보기도 하고 (1번과 3번), 안쪽과 바깥쪽을 구성하는 액체는 동일하게 한 채 비구동액체의 흐름속도를 바꿔보기도 하였다 (1번과 2번).

이와 같은 실험 결과 얻어진, 구동액체의 흐름속도에 대한 전류의 상관관계를 그림 13에 나타내었다.<sup>26</sup>

그림 13에서 확인할 수 있듯이,  $I \sim Q^{1/2}$  법칙에 매우 잘 맞는다. 이로써 전류의 전달 메커니즘에 있어서는 동축 액체 분사법도 일반적인 전기 분무법과 거의 비슷하다는 것을 추론할 수 있다. 또한 표 1의 1번과 3번 실험에서 알 수 있듯이, 전류의 전달은 구동액체가 동축의 안쪽을 구성하느냐 또는 바깥쪽을 구성하느냐에 상관 없이 동일하다는 사실을 알

표 1. 흐름 속도와 전류의 크기를 알아보기 위한 여러 가지 실험 조건

실험 번호	Inner 액체	Outer 액체	$Q_{oil}$ (mL/hr)	구동 액체
1	EG	Oil	1	EG
2	EG	Oil	15	EG
3	Oil	EG	1	EG
4	Water (탈염수)	oil	0.2	Water

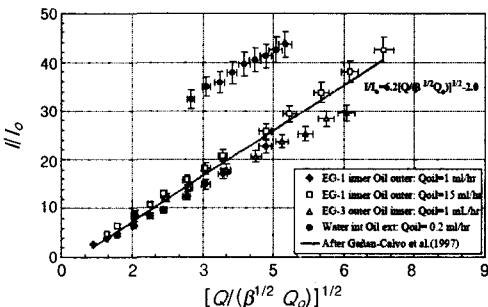


그림 13. 구동액체의 무차원 (dimensionless) 흐름속도와 무차원 전류의 상관관계.

수 있다.<sup>23</sup>

5) 젯 지름에 관한 축척 법칙

EG-oil을 이용한 대전된 동축 분사법에 있어서 각 액체의 흐름속도가 드롭렛의 평균 지름에 미치는 영향에 관한 연구가 수행되었다.<sup>22</sup> 그 결과 전류 축척 법칙과는 달리, 구동액체가 안쪽을 구성하느냐 또는 바깥쪽을 구성하느냐에 따라 각 액체의 흐름속도가 드롭렛의 크기에 미치는 영향이 크게 달라진다는 사실이 밝혀졌다. 하지만 구동 액체의 위치에 상관 없이 두 경우 모두 기하표준편차 (geometric standard deviation)가 1.2 정도인, 비교적 좁은 입도분포를 보여주었다.

6) 구동 액체가 동축의 바깥쪽을 구성하는 경우

EG-oil의 대전된 동축 분사에 있어서 구동 액체인 EG가 바깥쪽을 형성하고, 절연체인 oil이 안쪽을 구성하는 경우이다. 이때 젯의 분사 과정과 그 결과 생기는 드롭렛의 크기는, 높은 점도 때문에 EG 젯보다 훨씬 안정하여 젯의 분사를 어렵게 하는, oil 젯의 분사와 깊은 연관을 갖는다. Oil의 흐름 속도를 다르게 했을 때, EG의 흐름에 대한 평균 드롭렛의 크기를 그림 14에 나타내었다.

그림 14에서 알 수 있듯이, 평균 입자크기는 EG의 흐름속도와 oil의 흐름속도 모두에 정비례 관계에 있다.<sup>23</sup>

7) 구동 액체가 동축의 안쪽을 구성하는 경우

Oil이 동축의 바깥쪽으로 흐르고, EG가 동축의 안쪽을 흐르는 경우에는, 젯의 분사는 oil과 EG의 흐름속도의 비인  $Q_{oil}/Q_{EG}$ 에 따라 다양한 형태로 나타난다.  $Q_{oil}/Q_{EG}$ 의 비율에 따라 세가지 정도의 분사 모델을 다음과 같이 생각해 볼 수 있다.

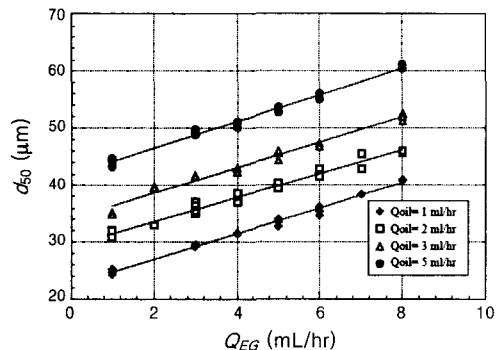


그림 14. EG로 코팅된 oil의 드롭렛의 경우 몇 가지 oil의 흐름 하에서, EG의 흐름속도가 드롭렛의 평균 입자 크기에 미치는 영향.

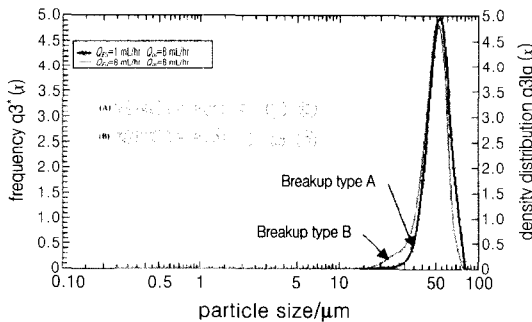


- (A) :  $Q_{oil}/Q_{EG}$  가 큰 값을 가질 때.
- (B) :  $Q_{oil}/Q_{EG}$  가 중간 값을 가질 때.
- (C) :  $Q_{oil}/Q_{EG}$  가 작은 값을 가질 때.

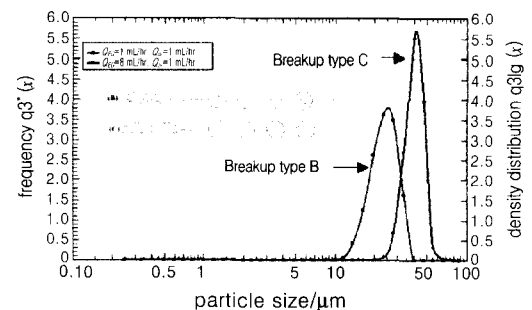
각 경우에 해당하는 경우를 **그림 15**와 **그림 16**에 나타내었다.

**그림 15**의 (A)의 경우와 같이,  $Q_{oil}/Q_{EG}$ 의 비율이 클 경우에는 EG 젯이 끊어져서 드롭렛이 되는 속도가 oil 젯이 끊어지는 속도보다 훨씬 빠르게 된다. 그 결과 생기는 드롭렛에서는 EG 부분이 차지하는 비율이 적어지게 되고, 전체 드롭렛의 부피에 차지하는 비율이 적어 비교적 균일한 입도분포를 보이게 된다.

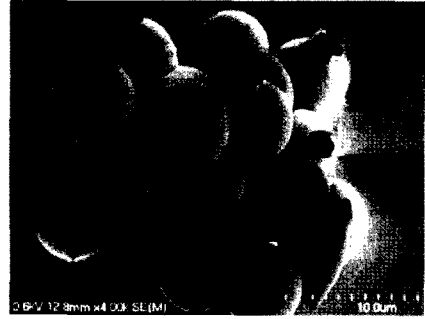
EG의 흐름속도를 빠르게 하면 **그림 15**와 **그림 16**의 (B)와 같은 형태를 보인다. 즉 두 액체가 분사되는 속도가 비슷하게 되므로, 두 액체 모두 전체의 부피에 차지하는 비율이 커지고 결과적으로 다소 넓은



**그림 15.** (A)와 (B)경우에 해당하는 입도 분포. (A)  $Q_{oil} = 8$  mL/h,  $Q_{EG} = 1$  mL/h, 기하 표준편차 1.20, 평균 입자 크기  $52 \mu\text{m}$ . (B)  $Q_{oil} = 8$  mL/h,  $Q_{EG} = 8$  mL/h, 기하 표준편차 1.24, 평균 입자크기  $50 \mu\text{m}$ .



**그림 16.** (B)와 (C)경우에 해당하는 입도 분포. (B)  $Q_{oil} = 1$  mL/h,  $Q_{EG} = 1$  mL/h, 기하 표준편차 1.27, 평균 입자 크기  $24 \mu\text{m}$ . (C)  $Q_{oil} = 1$  mL/h,  $Q_{EG} = 8$  mL/h, 기하 표준편차 1.20, 평균 입자크기  $40.5 \mu\text{m}$ .



**그림 17.** 나노미터 두께의 껍질을 갖는  $3 \sim 7 \mu\text{m}$  크기의 silica/siloxane 혼성 막소포 (SEM 이미지의 전체 폭은  $30 \mu\text{m}$ ).

$1.24 \sim 1.27$  정도의 입도분포를 보인다. 마지막으로  $Q_{oil}/Q_{EG}$ 의 비율이 매우 작을 경우, **그림 16**의 (C)와 같은 형태를 보이며, 아주 좁은 입도분포 ( $1.15$ )를 나타낸다. 이때에는 전체의 부피를 대부분 EG가 차지하게 된다.<sup>23</sup>

이와 같이, 대전된 동축 분사법을 이용하면 그 두께가 일정한 마이크로/나노 크기의 물질들을 제조할 수 있는데 **그림 17**은 나노미터 크기의 유/무기 혼합 막소포 (vesicle)의 SEM 이미지이다.<sup>29</sup> 그러나 아직은 대전된 동축 분사법을 이용한 마이크로/나노 입자나 섬유 제조가 널리 활용되지는 못했다. 하지만 이 방법의 장점으로 인하여, 이 방법은 다양한 분야-약물 전달용 입자를 포함한-에 널리 이용될 것이다.

### 2.3 열역학적 방법들 (Thermodynamic Approach)

약물 제제용 나노 입자 제조에 쓰이는 물질은 나노 입자의 안정화에 기여하면서 생분해성, 생체적합성 및 무독성 등의 조건이 필요하다. 이런 용도로 이용되는 생분해성 고분자는 크게 두 가지로 나뉘는데, 하나는 자연적인 또는 개량 생물고분자이고 다른 하나는 생분해성이 있는 합성 고분자이다.

자연 생물고분자는 다당류 (polysaccharides), 개량된 셀룰로오스, 폴리아미노산, 단백질 등이 있다. 폴리아미노산은 단백질과 같은 자연물질의 물리화학적 성질을 연구하는 모델 화합물의 연구에 주로 이용되어왔다. 최근에 이 물질 역시 약물전달 시스템에 이용되고 있는데, 주로 수용성 폴리아미노산이 이용되고 있다. 그 예로는 poly(*N*-acyl hydroxyproline ester)s, poly(*L*-lysine ester)s, poly (glutamylalanine anhydride)s, poly (iminocarbonate)s (tyrosine 펩타이드 이량체를 포함한) 등이 있다.

합성 생분해성 고분자는 주로 poly(ester)s, poly(orthoester)s, poly(phosphazene)s, poly(anhydride)s, 또는 다양한 블록 공중합체 등이 있다. 나노 입자의 안정화에 효과적인 양친매성 고분자 공중합체는 고분자가 소수성과 친수성을 모두 가진 공중합체를 말하는데, 이는 간단히 4 가지로 분류할 수 있다 (그림 18 참조).<sup>30</sup>

이것은 소수성 약물의 가용화를 위한 효과적인 약물 운반체로서 이용될 수 있으며 이때 약물은 블록 공중합체에 공유결합되거나 소수성 나노 입자에 물리적으로 도입될 수 있다.<sup>31</sup> 그리고 bi-, tri-블록 공중합체 또는 graft 공중합체 등 양친매성 공중합체 형태에 따른 미셀 형성을 그림 19에 나타내었다.<sup>30</sup>

양친매성 블록 공중합체에서 거의 모든 친수성 부분에 poly(ethylene glycol) (PEG)이 사용되는데 그 이유는 나노 입자, microspheres, 리포솜 같은 전달 소포체의 콜로이드 안정성을 강화시키며

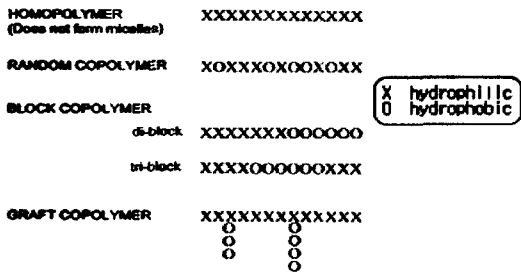


그림 18. 나노 입자의 안정화에 쓰일 수 있는 다양한 공중합체의 주요 구조형태.

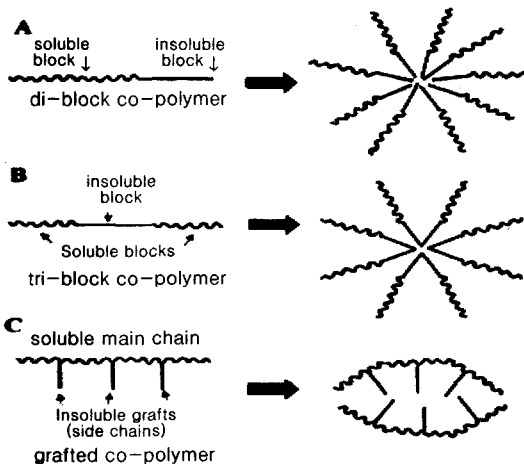


그림 19. 양친매성 공중합체의 여러 형태에 따른 미셀 형성 메커니즘.

생체적합성을 증가시키기 때문이다. PEG이 친수성 블록으로 거의 유일하게 사용하는데 반해 소수성 부분에는 넓은 범위의 고분자들이 사용된다.<sup>32</sup>

양친매성 블록 공중합체 중 PEG/polyester, 또는 PEG/polyamide 블록 공중합체는 PEG의 수용성 및 생체적합성과 폴리에스터 및 폴리아미드의 생분해성으로 인해 약물전달체로서 그 개발 응용이 가능한 시스템으로 주목을 받고 있다. 1990년대 후반부터 그 연구개발이 활발히 시도되어 왔으며 최근 Langer 등은 PEG와 poly(DL-lactide) (PDLA), poly(lactide-co-glycolide) (PLGA) 또는 폴리카프로락톤 (PCL)의 블록 공중합체를 합성하고 이들 고분자로부터 나노 입자를 제조하여 그 물성과 약물 방출 거동에 관한 결과를 보고하였다.<sup>33,34</sup> 다음은 약물 함유 미셀을 제조하는데 사용된 블록 공중합체의 예를 표 2에 나타내었다.<sup>30</sup> 이러한 물질들은 단순 미셀 제조를 통한 나노 입자 제조 외에도 다양한 가공 방법과 결합되어 나노 입자의 표면에너지를 안정화시켜주는 역할을 할 수 있는 것으로 밝혀져 있다. 다만 단순 미셀 제조보다 그 작용 메커니즘이 복잡하여 체계적인 이해가 부족한 상황이다.

### 3. 결론

수십 년간 대다수의 제약공정은 재결정을 통해 얻

표 2. 약물 함유 미셀 제조에 사용된 블록 공중합체의 예

Block copolymers	Drugs incorporated
Pluronics	doxorubicin, cisplatin doxorubicin, epirubicin doxorubicin haloperidol
Polycaprolactone- <i>b</i> -PEG	FK506
Polycaprolactone- <i>b</i> -methoxy-PEG	indomethacin
Poly( <i>N</i> -isopropylacrylamide)- <i>b</i> -PEG	miscellaneous
Poly(aspartic acid)- <i>b</i> -PEG	doxorubicin cisplatin lysozyme
Poly( <i>r</i> -benzyl- <i>L</i> -glutamate)- <i>b</i> -PEG	clonazepam
Poly(D,L-lactide)- <i>b</i> -methoxy-PEG	pacitaxel testosterone
Poly( $\beta$ -benzyl- <i>L</i> -aspartate)- <i>b</i> -poly( $\alpha$ -hydroxy-ethylene oxide)	doxorubicin
Poly( $\beta$ -benzyl- <i>L</i> -aspartate)- <i>b</i> -PEG	doxorubicin indomethacin
Poly( <i>L</i> -lysine)- <i>b</i> -PEG	DNA

어진 수십에서 수백 마이크론 크기의 입자들을 이용하여 제제 공정이 이루어져왔다. 최근 들어 다양한 나노 입자의 제조와 이를 다루는 방법들의 급격한 발달로 인해 약물 제제 안에 들어가는 약물 입자 및 부형제들의 크기가 수십 나노미터에서 수백 마이크론까지 광범위한 범위에서 이루어지고 있다. 자유로운 입자 크기의 조절을 통해 시작된 새로운 약물 제제 방법들의 발달은 다양한 지능성 약물전달체와 결합되면서 향후 약물전달체 개발의 기반 기술의 역할을 할 것이다. 나노 입자 제조를 위한 동역학적, 열역학적인 방법의 대표적인 방법들인 기계적 에너지, 전기적 에너지, 그리고 고분자 안정화제를 이용한 방법 등이 있다. 머지않아 이들 방법들의 발달로 약물 전달체 기술의 급격한 향상을 기대할 수 있을 것이다.

### 참고문헌

1. T. M. Serajuddin, *J. Pharm. Sci.*, **88**, 10 (1999).
2. D. P. McDonald, *Mfg. Chem. and Aero. News.*, 39 (1971).
3. Rong Liu, *Water-insoluble Drug Formation*, Interpharm Press, Denver, p. 473 (2000).
4. J. Lee, *J. Pharm. Sci.*, **92**, 2057 (2003).
5. M. J. Grau, O. Kayser, and R. H. Muller, *Int. J. Pharm.*, **196**, 155 (2000).
6. H. Yosii, *et al.*, *Inn. Food Sci. Em. Technol.*, **2**, 55 (2001).
7. N. Hardas, S. Danviriyakul, J. L. Foley, W. W. Nawar, and P. Chinachoti, *Lebensm.-Wiss. U.-Technol.*, **33**, 506 (2000).
8. S. J. Lee and M. Rosemberg, *Lebensm.-Wiss. U.-Technol.*, **33**, 80 (2000).
9. Y. H. Lee, C. A. Kim, W. H. Jang, H. J. Choi, and M. S. Jhon, *Polymer*, **42**, 8277 (2001).
10. G. Burlak, S. Koshevaya, J. Sañchez-Mondragon, and V. Grimalsky, *Opt. Commun.*, **187**, 91 (2001).
11. G. I. Taylor, *Proc. R. Soc. London, Ser. A* **280**, 383 (1964).
12. M. Cloupeau and B. Prunet-Foch, *J. Aerosol Sci.*, **25**, 1021 (1994).
13. J. B. Fenn, M. Mann, C. K. Meng, and S. F. Wong, *Science*, **246**, 64 (1989).
14. J. R. Lister, *J. Fluid Mech.*, **198**, 231 (1989).
15. S. Blake and G. N. Ivey, *J. Volcanol. Geotherm. Res.*, **27**, 153 (1986).
16. I. Cohen, H. Li, J. L. Houglund, M. Mrksich, and S. R. Nagel, *Science*, **292**, 265 (2001).
17. A. M. Gañán-Calvo, *Phys. Rev. Lett.*, **80**, 285 (1997).
18. A. Barrero, *J. Aerosol Sci.*, **30**, 117 (1999).
19. R. Kessick, *et al.*, *Polymer*, **45**, 2981 (2004).
20. T. Sakai, M. Sadakata, M. Sato, and K. Kimura, *Atomization and Sprays*, **1**, 171 (1991).
21. M. Sato, S. Kato, and M. Saito, *IEEE T. Ind. Appl.*, **32**, 138 (1996).
22. I. G. Loscertales, A. Barrero, I. Guerrero, R. Cortijo, M. Márquez, and A. M. Gañán-Calvo, *Science*, **295**, 1695 (2002).
23. J. M. Lopez-Herrera, *et al.*, *Aerosol Science*, **34**, 535 (2003).
24. Fernandez de la Mora and I. G. Loscertales, *J. Fluid Mech.*, **260**, 155 (1994).
25. M. Gamero-Castano and V. Hruby, *J. Fluid Mech.*, **459**, 245 (2002).
26. A. M. Gañán-Calvo, *Phys. Rev. Lett.*, **79**, 217 (1997).
27. A. M. Gañán-Calvo, *Phys. Rev. Lett.*, **80**, 285 (1998).
28. F. Higuera, *J. Fluid Mech.*, **484**, 303 (2003).
29. I. G. Loscertales, *JACS*, **125**, 1154 (2003).
30. Valdimir P. Torchilin, *J. Control. Release*, **73**, 137 (2001).
31. K. Kazunori, H. Atsushi, and N. Yukio, *Adv. Drug Deliver. Rev.*, **47**, 113 (2001).
32. R. Saito, K. Kataoka, T. Aoyagi, T. Okano, and Y. Sakurai, *Polymer Preprint (Japan)*, **46**, 1 (1997).
33. M. T. Peracchia, R. Gref, Y. Minamitake, A. Domb, N. Lotan, and R. Langer, *J. Control. Release*, **46**, 3 (1997).
34. C. Allen, D. Maysinger, and A. Eisenberg, *Colloid. Surface B*, **16**, 3 (1999).