

## Droplet 유동을 이용한 마이크로캡슐의 제작

정은호\* · 김일\*\* · 고정상† · 김경천\*

### Fabrication of Functional Microcapsule for Drug Delivery by using Droplet Phase Flow

Eun Ho Jeong\*, Il Kim\*\*, Jeung Sang Go†, and Kyung Chun Kim\*

**Abstract** The functional spherical microcapsules were produced through the innovative conjunction of the well-defined amphiphilic block copolymer and the stable droplet phase flow in the micro chemical plant. The microcapsules were formed to have hollow inner cavity and outer surface wall with nano-pores. To examine the potential of encapsulating foreign biochemical molecules, Congo-red dye was loaded into the microcapsule. The release performance in the specific surroundings such as temperature, pH and time was evaluated quantitatively.

**Key Words** : microcapsule(마이크로캡슐), drug delivery system(약물전달장치), microdroplet, ATRP

#### 1. 서 론

최근 바이오 분야의 높아진 관심으로 균일한 크기와 형상을 가진 고분자 입자는 크로마토그래픽 분석 장치, 생체분자를 이용한 연구, 약물전달시스템 등 생화학분야에서 다양하게 이용되고 있다.

특히 많은 연구가들은 기능성 고분자 입자를 이용한 약물전달 시스템 (Drug Delivery System) 의 개발에 역점을 두고 있다.<sup>(1)</sup>

약물전달시스템이란 기존의 의약품의 부작용을 최소화 하고 효능을 극대화 하기 위해 필요한 양의 약물을 효율적으로 전달하기 위한 모든 제형기술을 말한다. 일반적으로, 약물전달 시스템은 사용방법에 따라 경피 전달 (Transdermal delivery), 경구 전달 (Oral delivery), 점막 전달 (Mucosal delivery), 이식 전달 (Implant delivery) 그리고 주사제 (Parenteral delivery) 등으로 나눌 수 있고 다양한 방법으로 개발되어 인체에 적용되고 있다. 기존의 약물투여 방법의 단점을 보완하고 부작용을 줄이기 위해서는 지속적인 약물 방출,

농도 제어 방출, 표적 지향적 방출 등이 고려되어야 한다.

최근 들어서, 피부를 통해 약물을 전달하여 위장 장애 및 간장애의 부작용을 줄일 수 있는 패치형 제형 기술, 백혈구나 분해효소 등에 의해 분해되는 것을 막아 원하는 곳에 투여될 수 있도록 한 캡슐형 제형 기술, 비수용성 약물을 지질 등으로 감싸 액적 형태의 주사액으로 투여하는 방법 등 다양한 방향으로 연구가 이루어지고 있다.

특히, 캡슐형 약물전달 시스템은 백신, 면역 조절제로 사용되는 바이러스형 입자, 난용성 약물의 입자화를 통한 가용화 기술, 경구나 점막전달용 제제, 유전체 전달용 입자 그리고 항암제와 같이 특이한 부위에만 전달되는 표적지향형 약물전달과 같은 용도로 활용되고 있다.

또한, 캡슐형 제형 기술은 기능성 고분자를 이용함으로써, 입자를 마이크로 및 나노 크기로 제어할 수 있고, 고기능화 된 약물의 제조가 가능하다는 장점이 있다.

Fig. 1은 의약품이나 생체분자 등을 함유하고 있는 마이크로캡슐의 개념도를 나타낸다. 기능성 고분자로 이루어진 캡슐이 특정 환경에서 분해 또는 파괴되면서 원하는 환부에 직접 투약되게 설계 될 수 있다. 기

†부산대학교 기계공학과, micros@pusan.ac.kr

\*부산대학교 기계공학부, kckim@pusan.ac.kr

\*\*부산대학교 고분자공학과, ilkim@pusan.ac.kr

능성 고분자는 특정한 온도, 투여시간 시간, pH에 따라 원하는 장소에 약물을 운반하고 투여하는 방식으로 제조될 수 있다.

본 연구에서는 마이크로채널(microchannel) 내에서 블록 공중합체(block copolymer)의 초분자 자기 집합(supramolecular self-assembly)과정을 이용하여 약물전달시스템에 사용될 수 있는 마이크로캡슐(microcapsule)을 제작하고 평가하였다.

PS-b-PMMA 블록 공중합체를 녹인 유기용액과 증류수는 서로 불용성 유체이므로, 십자형태 구조를 가진 마이크로채널로 각각 유입시키면, 두 유체의 계면에서 수력학적 불안정성(hydrodynamic instability)에 의해 액적(droplet)이 생성된다.<sup>(2)</sup>

액적 내부에서 친수성 성향에 따라 블록 공중합체가 배열되고, 유기용액의 증발과 고분자화 과정을 통해 마이크로캡슐을 제작되었다.

제작된 마이크로캡슐은 산소 플라즈마 애싱(O<sub>2</sub> plasma ashing)공정을 통해 부분 식각시키고, 전자현미경(SEM)으로 내부구조를 관찰하였다.

## 2. 마이크로 캡슐의 제작

### 2.1 PS-b-PMMA Copolymer의 합성

마이크로캡슐의 제작에 사용되는 고분자의 물성은 분자량, 분자구조 및 분자 분포에 의해 영향을 받기 때문에 원하는 기능의 고분자를 합성하기 위해서 정밀한 합성법이 요구된다.

본 연구에서는 리빙 라디칼 중합법의 일종인 ATRP(atom transfer radical polymerization) 방법으로 Polystyrene-b-Polymethylmethacrylate Copolymer (PS-b-PMMA)를 합성하였다.

Matyjaszewski et al. (2000) 의해 폴리스티렌의 합성에 처음 시도된 전이금속을 이용한 ATRP 합성법은

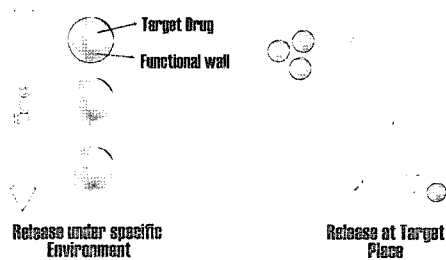


Fig. 1. Concept of drug delivery

분자량과 구조를 정확하게 제어할 수 있어 순도 높은 결과물을 얻을 수 있다. 또한, 기존의 방식보다 반응 조건이 까다롭지 않고, 다양한 반응기를 사용할 수 있기 때문에 고분자의 합성에 많이 사용되고 있다.<sup>(3)</sup>

Fig. 2는 PS-b-PMMA copolymer 합성 과정을 나타낸다. 개시제(erator)인 Br (bromide)에 단분자(monomer)인 스티렌(Styrene)을 중합시켜 붙이고, 다시 스티렌을 개시제로 하여 MMA (Ethylmethacrylate)를 붙임으로서 PS-b-PMMA copolymer를 합성시킬 수 있다.

먼저, 불순물이 제거된 쉬렌크 플라스크(schlenk flask)내에 질소를 주입한 후, 플라스크 내에 복합 촉매인 브롬화 구리 (CuBr, Aldrich 99.999%)와 PMDETA (Aldrich 99%), 유기용제인 부틸 아세테이트 (butyl acetate, Aldrich 99%), 단분자인 스티렌(Aldrich, 99%)과 개시제인 브롬화 벤질(benzyl bromide, Aldrich 98%)를 순차적으로 정량씩 넣고 구리 복합체가 생성될 때까지 섞는다. 플라스크를 110°C로 가열하여 스티렌이 80% 이상 합성되어 폴리스티렌이 형성시킨다. 일부 폴리스티렌은 분석을 위해 추출해 내고, 이차 단분자인 MMA를 주입하여 60°C로 2시간동안 가열하면 PS-b-PMMA 블록 공중합체가 생성된다. 마지막으로 개시제인 브롬을 제거하기 위해, 이온 교환 레진에 통과시키고 핵산 내에서 침전시키는 과정을 거친다.

블록 공중합체의 분자량과 분자량 분산도 (poly dispersity index, PDI)를 측정하기 위해 겔침투크로마토

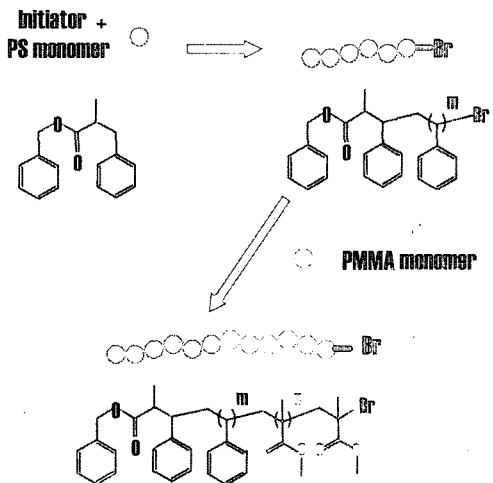


Fig. 2. Synthesis process of PS-b-PMMA copolymer

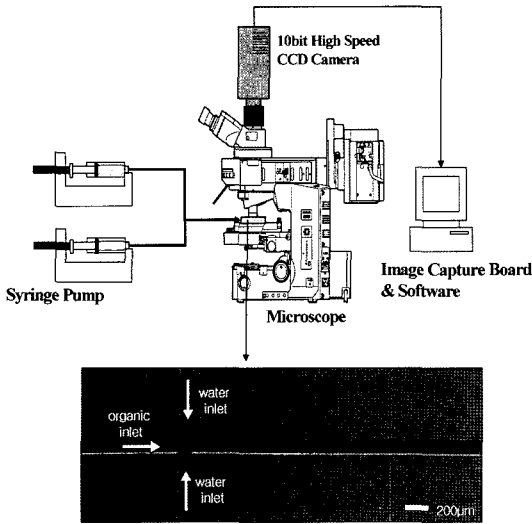


Fig. 3. Synthesis process of PS-b-PMMA copolymer

그래피(gel permeation chromatography, GPC)를 사용하였다. 생성된 PS-b-PMMA 블록 공중합체의 분자량은 9,837 g/mole, PDI는 1.08로 각각 측정되었다. PDI 값이 1에 가까울수록 분자량 분포가 아주 좁기 때문에 순도가 높은 결과물이라 할 수 있다.

## 2.2 실험 장치 및 방법

Fig. 3은 마이크로캡슐 제작에 사용된 마이크로채널과 실험 장치를 나타낸다.

마이크로채널은 실리콘(silicon)에 포토리소그래피(Photolithography) 과정을 통해 패턴 형성을 형성시키고 deep RIE 공정으로 건식 식각한 후, 파이렉스 유리(Pyrex glass)를 아노딕 접합(Anodic bonding)을 하여 제작하였다. 채널 단면은 가로 100 μm, 세로 100 μm의 크기이고, 십자 형태로 교차한다.

유기상(organic phase) 용액으로 PS-b-PMMA 블록 공중합체를 녹인 이염화메탄 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) 용액을 십자 채널의 가운데 채널로 주입하였다. 이 때 PS-b-PMMA 블록 공중합체 5 mg, 이염화메탄 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) 10 ml를 혼합하여, 10 μl/min의 유량으로 유입하였다. 액상(water phase) 용액으로는 3% wt PVA (poly v) 수용액을 사용하였다. PVA는 접착력을 높여 액적을 원활하게 생성시키기 위해 혼합하였다. 액상 용액은 두개의 측면 채널로 각각 5 μl/min의 유량으로 유입하였다. 두개의 불용성 유체를 주입하기 위해 두대의 주사기 펌프(syringe pump:KDS200)가 사용되었

다.

액적 유동을 가시화하고 특성을 관찰하기 위하여 광학현미경에 고속 CCD 카메라(PCO 1200hs)을 부착하여 영상을 획득하였다. 가로 1280 픽셀, 세로 1024 픽셀로 600 fps의 속도로 이미지를 획득하였다.

## 2.3 마이크로캡슐의 제작 방법

블록 공중합체는 한 단량체로 된 블록과 다른 단량체로 이루어진 블록이 연결된 구조를 가지는 고분자로 다른 공중합체와는 달리 두 단일중합체의 물리적 특성들을 많이 가지고 있다.

PS-PMMA 블록 공중합체에서 PS와 PMMA 수용액에 대한 측성을 보면 PS는 상대적으로 소수성을 나타내고, PMMA는 친수성 특성을 지닌다.

따라서, 친수성/소수성 고분자가 결합된 PS-PMMA 블록 공중합체가 희석된 유기용액을 수용액에 넣게 되면, 소수성인 PS는 내부로 배열되고, 친수성인 PMMA는 외부로 배열되면서 마이셀(micelle)이 형성된다.

Fig. 4는 액적 유동의 생성 과정과 액적 내부에서 PS-PMMA 블록 공중합체의 마이셀 형성 과정을 통한 마이크로캡슐 제작 원리를 나타낸다.

이 때, 마이크로채널 내부의 유기상 용액과 액상 용액의 주입 유량비를 조절하면 액적의 크기가 제어되기 때문에 마이셀의 크기를 미세하고 정확하게 제어할 수 있다.<sup>(4)</sup>

Fig. 5는 생성된 액적을 친수성으로 표면 처리된 실리콘 웨이퍼(silicon wafer)에 분산시켜 일정 시간동안 획득한 이미지이다. Fig. 5(a)는 마이크로채널에서 배출시킨 직후의 이미지이다. 전체적으로 약 100 μm정도의 크기로 액상을 유지하고 있는 상태이며, 내부적으로 마이셀이 형성되면서 액적 내부의 이염화메

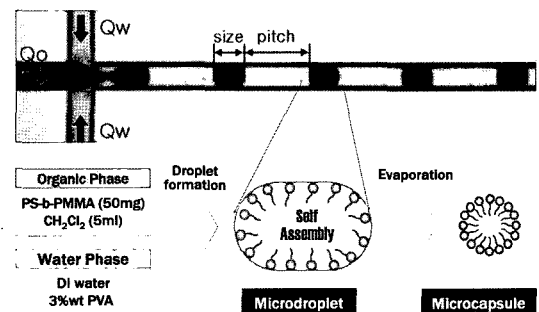


Fig. 4. Mechanism of Microcapsule Formation

탄(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)이 경계면을 통해 외부로 배출되면서 점차 크기가 작아진다.

Fig 5(b)는 10분 후의 이미지로 대부분의 이염화메탄이 배출되면서 내부에 마이셀이 형성된 것으로 판단된다. 전체적으로 30 μm 정도의 젤(gel) 상태의 입자이며 고분자화가 시작되는 단계이다. 입자의 내부가 균일하게 투명상태가 아닌 것을 확인 할 수 있는데, 마이셀이 형성된 배열 사이로 유기물질이 배출되면서 내부에 기공이 형성되었기 때문이라고 판단된다.

액적 내부에서 유기물질이 배출되는 과정으로 통해 액적 크기가 작아지므로 유기물질과 고분자의 혼합비를 조절하므로 마이크로캡슐의 크기가 제어될 수 있다.

고분자화를 위해 진공 및 일정온도(약 125°C)하에서 24시간 동안 유기 용액을 지속적으로 증발시키면 내부는 공동(hole)과 기공(pore)로 이루어진 마이크로캡슐이 생성된다.

### 2.4 마이크로캡슐의 평가

Fig. 6은 마이크로캡슐의 전자현미경(SEM) 영상을 나타낸다. 고분자 물질의 전자현미경영상을 찍기 위해 증착기(Sputter)로 10 nm 두께로 백금(platinum)

증착을 하였다. 마이크로캡슐의 크기가 30 μm를 나타내는데, 이는 Fig. 5 (b)와 거의 같은 크기이다. 고분자화 과정 동안 입자의 크기가 거의 변하지 않고 거의 일정하게 유지되면서 고체화 되는 것을 확인 할 수 있다.

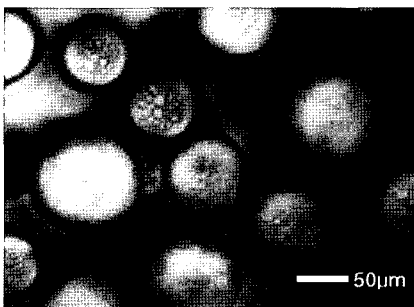
내부의 존재하리라 판단되는 마이크로 크기의 공동을 측정하기 위해 산소 플라즈마 애싱(O<sub>2</sub> plasma ashing)을 이용하여 마이크로캡슐 상부를 부분적으로 제거하였다.

Fig. 7은 상부가 제거된 마이크로캡슐의 단면을 나타낸다. Fig. 7 (a)에서 보는 바와 같이 전체적으로 30 μm 크기의 마이크로캡슐의 상부가 제거된 것을 확인할 수 있고, 내부에 공동이 있는 것을 알 수 있다.

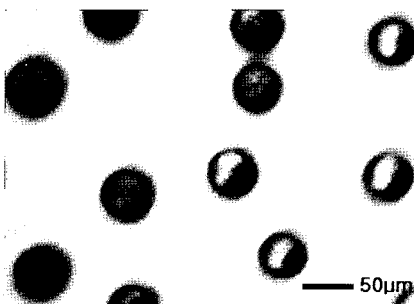
Fig 7 (b)는 하나를 확대한 이미지로 내부 공동의 존재를 명확히 확인할 수 있다.

### 3. 결 론

Droplet 유동을 이용한 마이크로캡슐이 성공적으로 제작되고 측정되었다. 마이크로채널에서 액적이 균일하게 생성되었고, 액적 내부에서 친수성/소수성을 성

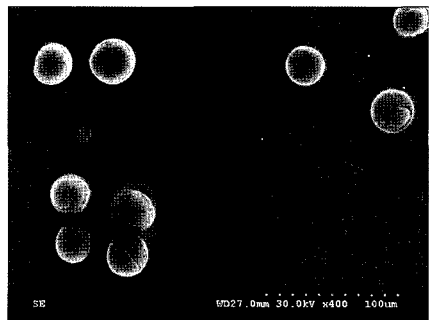


(a) initial state (0 min)

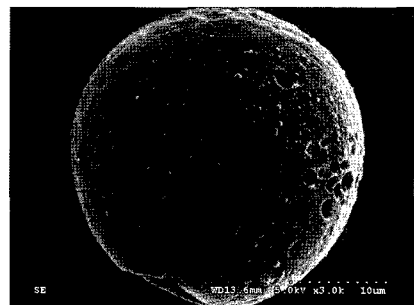


(b) final state (10 min)

Fig. 5. Image of droplet and microcapsule

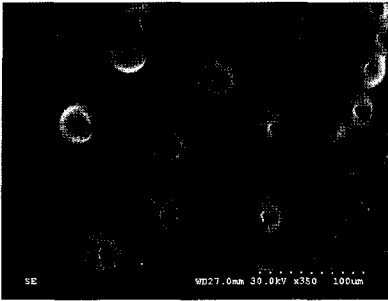


(a) Low magnification image of microcapsule

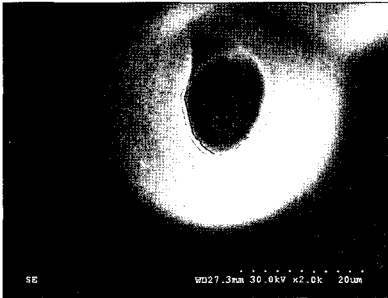


(b) High magnification image of microcapsule

Fig. 6. SEM image of microcapsule



(a) Low magnification image of ashied microcapsule



(b) High magnification image of ashied microcapsule

**Fig. 7.** SEM image of ashied microcapsule

질을 양단에 동시에 지닌 PS- PMMA 블록 공중합체가 마이셀로 형성되고 고분자화를 통해 마이크로캡슐이 제작되었다.

또한, 마이크로채널 내부에서 액적 생성과정 액적의 크기를 제어할 수 있고, 유기물질과 고분자의 혼합비를 조절하므로 마이크로캡슐의 크기가 제어될 수

있다.

플라즈마 애싱으로 상단이 제거된 마이크로캡슐의 SEM 영상을 통해 내부에 공동이 존재하는 것을 확인할 수 있었다.

향후 다양한 기능성 폴리머로 마이크로캡슐을 제작하고 내부 공동에 의약품 및 생체물질을 삽입함으로써 원하는 곳에서 기능을 발휘하는 약물전달 시스템으로 제조될 수 있다.

## 후 기

본 연구는 2004년도 부산대학교 교내학술연구비(신임교수연구정착금)에 의한 연구임을 밝힙니다.

## 참고문헌

- 1) Ruth Duncan, 2003, "The dawning era of polymer therapeutics", Nature Reviews, vol 2, pp.347
- 2) S.J. Peng and R. A. Williams, 1998, "Controlled production of emulsions using a crossflow membrane", Trans. IchemE, vol. 76 pp. 894.
- 3) K. A. Davis, K. Matyjaszewski, Macromolecules, 2000, "Atom Transfer Radical Polymerisation of tert-butyl acrylate and preparation of block copolymers", Macromolecules, vol. 33, pp.4039
- 4) J. S. Go, E. H. Jeong, T. Arakawa, M. Mori, K. C. Kim and S. Shoji, 2005 "Monolithic microchemical process plant of immiscible microfluids", Proc. Micro Total Analysis System, pp.210