

## Droplet 유동을 이용한 마이크로캡슐의 제작

정은호\* · Sinoj Abraham\*\* · 김일\*\* · 고정상\* · 김경천†

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

Eun Ho Jeong, Sinoj Abraham, Il Kim, Jeung Sang Go, Kyung Chun Kim

#### Abstract

A microcapsule for drug delivery was successfully produced by utilizing the flow-through droplet-based supramolecular self-assembly in a crossed microchannel network. The PS-b-PMMA block copolymer synthesized atom transfer radical polymerization (ATRP) was initially formed as microdroplets and after the evaporation process it turned to spherical capsule by polymer self-assembly of the micro domains. The characteristics were studied using various analysis methods.

**Key Words** : Drug Delivery System (약품전달장치), Microcapsule (마이크로캡슐),  
Block Copolymer (블록공중합체), Micelle (마이셀), Functional Polymer (기능성 고분자)

#### 1. 서론

최근 바이오 분야의 높아진 관심으로 균일한 크기와 형상을 가진 고분자 입자는 크로마토그래픽 분석장치, 생체분자를 이용한 연구, 약물전달 시스템 등 생화학분야에서 다양하게 이용되고 있다.

특히 많은 연구자들은 기능성 고분자 입자를 이용한 약물전달 시스템 (Drug Delivery System)의 개발에 역점을 두고 있다.[1]

약물전달시스템은 주사주입식, 좌약식, 비강 및 구강 투입식, 피부·폐 투여식 등의 전형적인 방법에서 부작용을 줄이고 약물의 효능을 극대화시키기 위해 약물의 지속성, 투여의 제어성, 약물 분포의 선택성등에 중점을 두고 발전되어 가고 있다. 최근에는 피부를 통해 약물을 전달하여 위장장애, 간장애의 부작용을 줄일 수 있는 패치형 제조기술, 백혈구나 분해효소 등에 의해 분해되는 것을 막아 원하는 곳에 투여될 수 있도록 한 캡슐형 제조기술, 비수용성 약물을 지질 등으로 감싸 droplet 형태의 주사액으로 투여하는 방법에 대한 연구가 활발히 이루어지고 있다.

본 연구에서는 마이크로채널 내에서 블록공중합체 (block copolymer)의 초분자 자기 집합 (supramolecular self-assembly)을 이용하여 마이크로 캡슐을 제작하고 평가하였다.

---

† 책임저자의 소속 : 부산대 기계공학부  
E-mail : kckim@pusan.ac.kr

\* 저자 1의 소속 : 부산대 기계공학과

\*\* 저자 2의 소속 : 부산대 고분자공학과

---

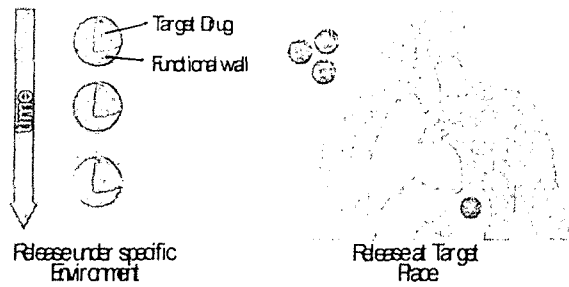


Fig. 1 Concept of Drug Delivery

고분자의 물성은 분자량, 분자구조 및 분자 분포에 의해 영향을 받기 때문에 원하는 기능의 고분자를 합성하기 위해서 리빙 라디칼 중합법의 일종인 ATRP(atom transfer radical polymerization) 방법으로 Polystyrene-b-Polymethyl methacrylate copolymer (PS-b-PMMA)를 합성하였다.

PS-b-PMMA 중합체를 녹인 유기용액과 비수용성인데, 불용성 두 유체가 마이크로채널로 유입될 때, 두 유체의 계면에서 수력학적 불안정성(hydrodynamic instability)에 의해 droplet이 생성되고 고분자화과정(polymerization)을 통해 마이크로캡슐(microcapsule)의 형태로 고분자화된다.

Fig. 1은 의약품이나 생체분자들을 함유하고 있는 마이크로캡슐의 개념도를 나타낸다. 특히, 기능성 고분자를 이용하여 특정한 온도, 투여시간, pH에 따라 원하는 장소에 약물을 운반하고 투여하는 방식으로 제조될 수 있다.

## 2. Microcapsule의 제작

### 2.1 PS-b-PMMA Copolymer의 제작

Matyjaszewski et al.(2000) 의해 폴리스티렌(polystyrene)의 합성에 처음 시도된 전이금속을 이용한 ATRP 합성법은 분자량과 구조를 정확하게 제어할 수 있어 순도 높은 결과물을 얻을 수 있을 뿐 아니라, 기존의 방식보다 반응 조건이 까다롭지 않기 때문에 고분자의 합성에 많이 사용되고 있다.[2]

Fig. 2는 본 연구에 사용된 PS-b-PMMA copolymer의 제작 과정을 나타낸다.

불순물을 제거한 쉬렌크 플라스크(schlenk flask)내에 질소를 주입한 후, 촉매인 벤질에스테

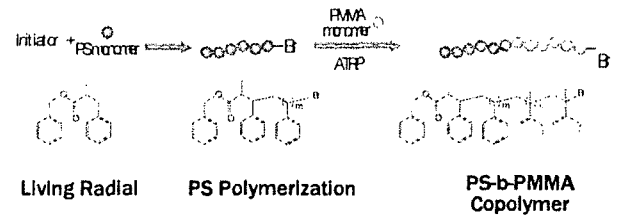


Fig. 2 PS-b-PMMA Synthesis

르(benzyle ester)와 아니솔(anisole)을 첨가한다. 복합 결정체인 CuBr/PMDETA를 주입하고 균일한 상태가 될 때까지 혼합한 후 100°C에서 2시간동안 가열하면 분자량이 5000인 polystyrene을 얻을 수 있다. 여기서 만들어진 polystyrene을 initiator로 하여, methyl methacrylate 주입한 후 60°C에서 6시간동안 반응시키면 블록 공중합체(block copolymer)가 제조된다.

건조된 PS-b-PMMA copolymer 5mg을 유기용액인 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5ml)에 녹인 후 organic phase 용액으로 사용하고, 3%wt PVA를 water phase 용액으로 사용한다.

### 2.2 Droplet 유동을 이용한 Microcapsule의 제조

Fig. 3은 마이크로채널(Microchannel) 내에서 droplet 유동을 이용한 마이크로캡슐의 제작과정을 나타낸다. 마이크로채널은 실리콘(silicon)에 포토리소그래피(Photolithography)를 통해 패턴형성을 형성시키고 Deep RIE를 통해 건식 식각한 후, 파이렉스 유리(Pyrex glass)를 아노딕 접합(Anodic bonding)을 하여 제작하였다. 마이크로 채널은 100 μm, 세로 100 μm의 크기로 십자형태로 교차하는 채널을 가진다.

Organic phase로 사용된 PS-b-PMMA가 첨가된 유기용액은 십자 채널의 가운데 채널로 10μl/min의 유량으로 유입되고, 3% wt PVA 수용액의 water phase 용액이 두개의 측면 채널로 각각 5μl/min의 유량으로 유입된다. 두개의 불용성 유체를 주입하기 위해 주사기 펌프 (syringe pump:KDS200)들이 사용하였다. droplet 유동을 가시화하고 특성을 관찰하기 위하여 광학현미경에 고속 CCD camera (PCO 1200hs)을 부착하여 영상을 획득하였다.

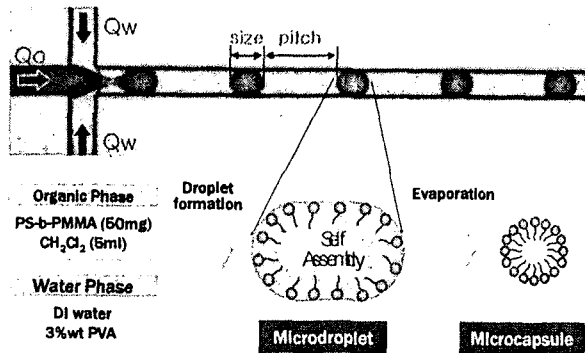


Fig. 3 Mechanism of Microcapsule Formation

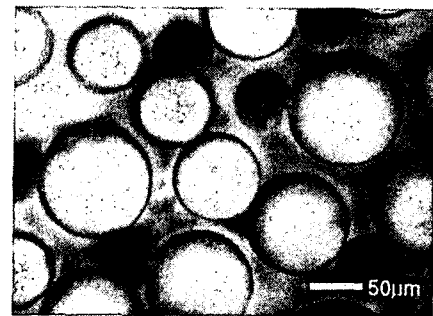
친수성/소수성기가 결합된 copolymer 희석액을 불용성 수용액에 넣게 되면 소수성기는 내부로 배열되고, 친수성기는 외부로 배열되면서 마이셀(micelle)이 형성된다. 블록 공중합체 (block copolymer)는 각각의 특성을 그대로 가지는데, 상대적으로 PS는 소수성, PMMA는 친수성 특성을 지닌다. 따라서, PS는 droplet 내부로 배열되고 PMMA는 외부로 배열된다.

마이크로채널내부의 droplet 유동에서 organic phase와 water phase의 주입 유량을 조절하면 droplet의 크기와 피치가 적절히 제어되기 때문에 마이셀의 크기를 미세하고, 정확하게 제어할 수 있다.

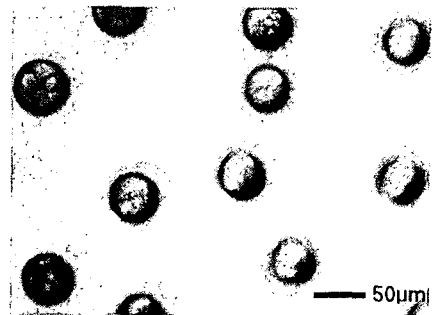
Fig. 4는 생성된 Droplet을 친수성으로 표면 처리된 실리콘 웨어퍼(silicon wafer)에 분산시킨 후 일정 시간동안 획득한 이미지이다. Fig. 4 (a)는 마이크로채널에서 배출시킨 직후의 이미지이다. 전체적으로 약 100 $\mu$ m 정도의 크기로 액상을 유지하고 있는 상태이며, 내부적으로 마이셀이 형성되면서 droplet 내부의 유기 용액(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)이 외부로 배출되면서 점차 크기가 작아진다.

Fig 4 (b)는 10분 후의 이미지로 대부분의 유기 용액(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)이 배출되어 전체적으로 30 $\mu$ m 정도의 젤(gel) 상태의 입자로 판단되며, 고분자화가 시작되는 단계이다. 입자의 내부가 균일하게 투명상태가 아닌 것을 확인 할 수 있는데, 마이셀이 형성된 배열 사이로 유기물질이 배출되면서 내부에 기공이 형성된다고 판단된다.

고분자화를 위해 진공 및 일정온도(약 125 $^{\circ}$ C) 하에서 24시간 동안 유기 용액을 지속적으로 증발시키면 내부는 공동(hole)과 기공(pore)으로 이루어진 마이크로캡슐이 생성되리라 예상된다.



(a) initial state (0 min)



(b) final state (10 min)

Fig. 4 Image of droplet and microcapsule

### 2.3 Microcapsule의 평가

Fig 5. 는 마이크로캡슐의 전자현미경(SEM) 영상을 나타낸다. 고분자 물질의 전자현미경영상을 찍기 위해 증착기(Sputter)로 10 nm 두께로 백금(platinum) 증착을 하였다. 마이크로캡슐의 크기가 30  $\mu$ m를 나타내는데, 이는 Fig. 4 (b)와 거의 같은 크기이다. 고분자화 과정 동안에는 입자의 크기가 거의 변하지 않고, 고체화 되는 것을 확인할 수 있다.

내부의 존재하리라 판단되는 마이크론 크기의 공동을 측정하기 위해 산소 플라즈마 애싱(O<sub>2</sub> PLASMA ASHING)을 이용하여 마이크로캡슐 상부를 전체적으로 제거 하였다.

Fig. 6 은 상부가 제거된 마이크로캡슐의 단면을 나타낸다. Fig. 6 (a)에서 보는 바와 같이 전체적으로 30  $\mu$ m 크기의 마이크로캡슐의 상부가 제거된 것을 확인할 수 있고, 내부에 공동이 있는 것을 확인할 수 있다.

Fig 6 (b)는 하나를 확대한 이미지를 나타낸다.

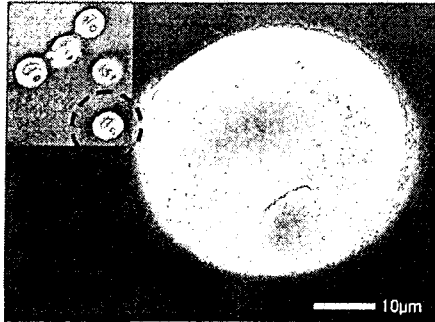


Fig. 5 Image of droplet and microcapsule

#### 4. 결 론

Droplet 유동을 이용한 마이크로캡슐이 성공적으로 제작되고 측정되었다. 마이크로채널에서 droplet이 균일하게 생성되었고, droplet 내부에서 친수성/소수성을 양단에 동시에 지닌 PS-PMMA 블록 공중합체가 마이셀로 형성되고 이의 고분자화를 통해 마이크로캡슐이 제작되었다.

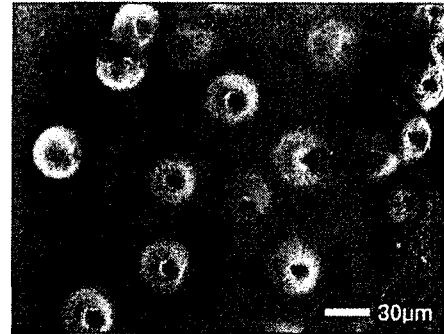
또한, droplet 내부에서 유기물질이 배출되는 과정으로 통해, 유기물질과 고분자의 혼합비를 조절하므로 마이크로캡슐의 크기가 제어될 수 있다.

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

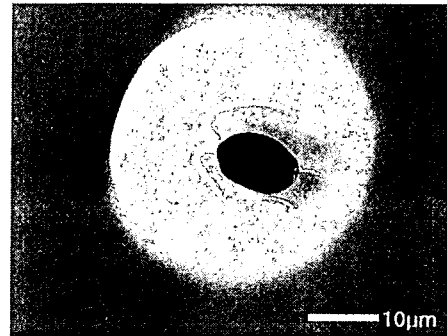
향후 다양한 기능성 폴리머로 마이크로캡슐을 제작하고 내부 공동에 의약품 및 생체물질을 삽입함으로써 원하는 곳에서 기능을 발화하는 약물 전달 시스템으로 제조될 수 있다.

#### 후 기

본 연구는 BK21 핵심사업과 한국학술진흥재단 (KRF-042-D00016)의 연구비 지원에 의해 수행되었습니다.



(a) Plasma ashed microcapsule



(b) Plasma ashed microcapsule

Figure 7. SEM of the plasma-ashed cross-section of the microcapsules

#### 참 고 문 헌

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