

다양한 약물들을 한꺼번에 넣을 수 있는 물방울 제조 기술 개발

중증 암환자의 경우, 항암 치료시 다양한 약물들을 수차례에 걸쳐 투여하게 된다. 이와 같이 약물을 반복적으로 투여하는 것은 환자에게 큰 부담을 주기 때문에 환자의 삶과 질을 떨어뜨리는 주요한 원인이 된다. 이러한 이유로 고통스러운 기존의 항암 약물 치료 분야에서 개선되어야 할 문제로 지목돼 왔다.

본 연구진은 간단한 공정을 통해 양과 겹질과 같이 여러 층으로 이루어진 복잡한 형태를 갖는 물방울을 제조하는 기술을 개발하였다. 여러 층을 가지고 있는 한 개의 물방울은 각 층마다 여러 종류의 항암 약물 들을 담을 수 있다. 따라서 환자에게 이러한 형태의 물방울을 투여한다면, 한 번의 투여로 여러 번에 걸쳐 투여해야 하는 어려움을 해결할 수 있다. 이 기술은 기존의 여러 번에 걸쳐 다수의 약물을 투여하는 약물 전달 시스템(DDS ; drug delivery system)의 진보이며, 나아가 중증 암환자의 고통을 덜고 삶의 질을 높였다는 것으로 평가된다.

다양한 물질 담은 양파 껍질 모양의 물방울
액체에 떠다니는 물방울들은 서로 뭉

치고 하나로 되고자 하는 성질이 있다. 그러나 본 연구진이 개발한 다양한 약물을 담을 수 있는 물방울들은 서로 뭉치지 않고 그 특이한 형태를 그대로 간직하고 있다. 이러한 안정한 형태를 가질 수 있는 것은 기름과 친한 친유기와 물과 친한 친수기를 동시에 가지고 있는 양쪽 친매성 물질인 계면활성제 때문이다.

이 계면 활성제는 기름 속 물방울 또는 물 속 기름방울들이 서로 뭉치지 않고 일정한 형태로 유지하게 만든다. 계면활성제로 인해 안정되어 서로 섞이지 않는 물방울들이 분산된 상태를 에멀전이라고 한다. 에멀전 상태에 있는 물방울들이 안정한 형태로 존재하는 이유는 분자들이 가진 친유성과 친수성 간의 반발력과 인력 때문이다. 이와 비슷한 원리로 양과 겹질같이 여러 겹으로 이루어진 물방울들이 안정하게 유지한다.

각 물질 간의 친유성과 친수성은 절대적인 개념이 아니라 상대적인 개념이다. 예를 들어 오일과 그보다 친유성이 약한 물질인 A 액체가 서로 섞여 있고, 여기에 친수성이 약한 B가 섞여 있는 물방울을 떨어뜨렸다고 가정하자. 그러면 친유성



글_이창수

충남대학교 화학공학과 교수
rhadam@cnu.ac.kr

글쓴이는 인하대학교 화학공학과 졸업 후 서울대학교 대학원에서 박사학위를 받았다. 박사 후 미국 M.I.T에서 연구원으로 지냈다. 현재 미세유체기술을 이용한 다양한 기능성 재료의 합성, 콜로이드, 자기조립현상, 초고속 생체물질 분석 플랫폼 개발 및 나노촉매 등의 연구를 수행하고 있다.



글_최창형

충남대학교 화학공학과 박사과정

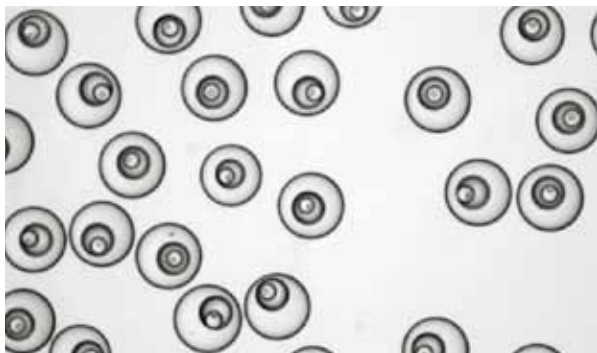
글쓴이는 충남대학교 화학공학과 졸업 후 동대학원에서 박사 학위 중에 있으며, 주요 연구 분야는 미세유체기술을 활용한 기능성입자제조 관련 연구를 수행하고 있다.



글_정성근

충남대학교 화학공학과 석사과정

글쓴이는 충남대학교 화학공학과를 졸업 후 동대학원에서 석사 학위 과정에 있다.



▶ 양파 껍질 모양의 물방울(emulsion) : 계면활성제로 인해 물과 기름같이 섞이지 않는 액체가 서로 평형을 이루며 분산된 상태

이 강한 오일과 친수성이 강한 물방울은 서로 반발하여 섞이지 않고 물방울은 그 형태를 유지하지만, 친수성이 약한 물질인 A와 친수성이 약한 B는 서로 인력이 작용하여 섞이게 된다. 따라서 물방울 안에 A와 B로 이루어진 새로운 방울이 형성되고, 두 개의 껍질을 가진 다중 물방울이 형성된다. 이와 같이 액체 간의 상대적 친유성을 이용하여 양파 껍질과 같이 여러 개의 껍질을 가진 물방울을 제조할 수 있다.

기존의 에멀전 생산 기술 장치의 한계점

두 개 이상의 액체 간에 형성되는 보다 복잡한 층 및 형태를 가지는 에멀전은 최근 향장산업 또는 재료 분야 등에 널리 이용되고 있다. 하지만 균일한 양의 약물 투여를 필요로 하는 약물 전달 분야에서는 에멀전의 크기와 형태를 균일하게 하는 것이 중요한데 반해 기존의 에멀전 생산 공정인 벌크 공정에서는 물방울의 균일성을 확보하는 데에는 큰 어려움이 따른다.

벌크 방법이란, 여러 개의 액체를 하나의 반응기에 넣고 휘저어 에멀전을 만드는 방식이다. 하지만 커다란 용기 내에 섞이지 않는 두 용액을 휘저어 만드는 기존방법은 크기조절이 어렵기 때문에 만들어지는 물방울이 일정한 크기를 형성하지 않는다는 단점이 있었다.

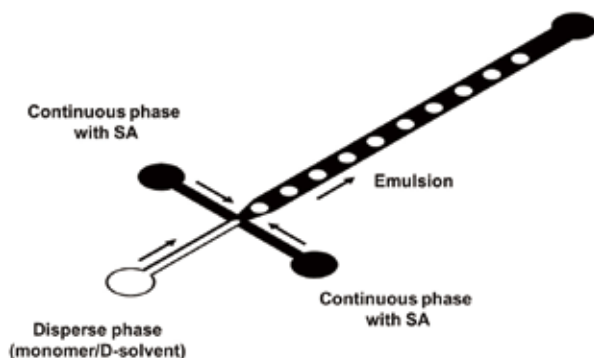
기존의 벌크 방식은 불균일한 전단력이 작용하므로, 일정한 크기의 방울이 존재하는 에멀전이 형성이 될 수 없다. 뿐만 아니라 다중 껍질을 가진 물방울을 만들려면 단일 에멀전을 형성한 후 복잡한 공정을 반복적으로 거쳐야 한다. 이러한 이유로 일정한 양의 약물을 환자

에게 투여해야 하는 약물 전달 분야에 이 기술을 적용하기에는 어려움이 있다. 따라서 약물 전달 시스템 적용을 위해서는 균일한 크기로 물방울을 형성시키는 것과 여러 약물을 담을 수 있는 다중 껍질 형태의 물방울을 만드는 것이 에멀전 공정의 관건이다.

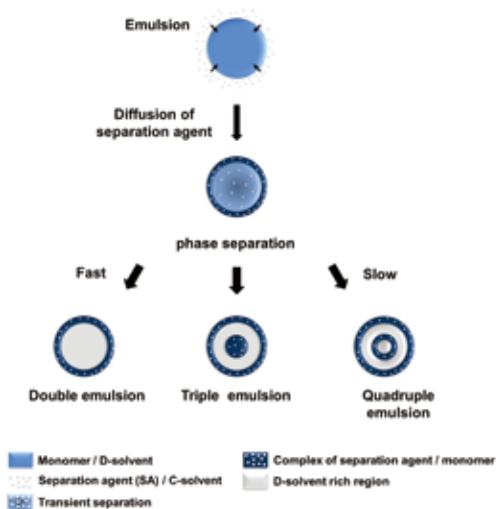
최근 유리 모세관 기반(glass capillary)의 미세유체 기술이 균일한 크기의 에멀전 형성을 위해 사용되고 있다. 특정 공정을 거쳐 가공된 유리모세관에는 각각 다른 유체가 주입되는 유로로 사용한다. 유리모세관에서 흐르는 액체들을 조절 및 결합하여 원하는 방향으로 다양한 유체를 구현할 수 있다. 그러나 유리 모세관 기반의 미세유체 기술이 가진 장점에도 불구하고, 복잡한 형태의 물방울 형성을 위해 다양한 종류의 각각의 유체들을 개별적으로 정교하게 제어해야 한다는 한계가 있었다. 뿐만 아니라 정교한 유속 제어를 위한 미세 유체 장비 제조 또한 어려움이 있다.

이를 극복하기 위해 하버드 대학의 데이비드 웨이트(David Weitz) 그룹은 고분자 기반(PDMS기반)의 미세유체 장치를 통해 복잡한 형태의 에멀전 제조가 가능함을 보여주었다. PDMS 기반의 미세유체 장치의 재료가 고분자이므로 유리 모세관 기반 미세유체장치 제작보다 손쉽게 장치를 제조할 수 있다는 장점이 있다. PDMS 기반 미세 유체 장치는 주형을 뜨는 형태의 공정 과정을 거치고 있다. 주형은 반도체 공정을 통해 제조되므로 이는 미세 유로의 자유로운 설계가 가능하다.

하지만 장치 제조에 있어 소수성인 PDMS의 고분자를 사용하므로, 친수성 유체를 주입 및 제어를 해야 할 경우에는 추가로 장치 내부의 유로에 화학적 표면



▶ 미세 유체 기술을 이용한 물방울(에멀전) 형성 모식도



▶▶ 신개념 상분리 기반 미세유체기술을 이용한 복잡한 에멀전 제조 기술 모식도

처리 과정이 필요하다. 따라서 유체 간의 상대적 친유성 또는 친수성을 통해 제조되는 복잡한 형태의 에멀전의 제조를 위해서는 각 유로의 표면 처리 과정이라는 복잡한 장치 공정이 요구된다. 따라서 다양한 형태의 에멀전을 손쉽게 제조할 수 있는 장치가 필요하다.

복잡한 형태의 물방울, 간단한 제조 공정 장치

본 연구팀은 기존의 복잡한 유리 모세관 또는 고분자 기반 미세유체 장치와 달리, 2개의 혼합물로 구성된 물방울을 형성하고, 연속 상에 용해되어 있는 상분리 유도물질(phase separation agent)의 물방울 내부로의 확산을 통해 상분리를 유도하여 복잡한 형태의 에멀전을 제조하였다. 이 공정 과정에서 형성된 물방울의 점도는 상분리 유도물질의 확산속도를 결정한다.

따라서 상분리 속도제어가 제어를 통하여 다양한 형태의 에멀전을 제조할 수 있다. 또한, 연속상 내

부에 계면활성제를 사용하여 계면장력의 제어를 통해 간단하게 물방울의 형태제어가 가능하다. 무엇보다도 상분리가 단순히 계면에 의해 가시적으로 나누어진 것이 아니고, 섞이지 않는 두 개의 상인 친수성과 소수성 영역으로 분리된다는 것이 중요하다. 이와 같은 원리를 이용하여, 두 개의 친수성과 소수성 약물을 미리 하나의 물방울에 주입하는데 한하여 상분리를 유도시킨다. 이로써 분리된 영역에 각각 두 개의 구별되는 약물을 동시에 선택적 영역에 담을 수 있다.

환자의 고통을 덜어줄 물방울

여러 껍질로 이루어진 물방울들을 고분자 단량체로 구성한다면, 광중합을 통해 고형화가 될 수 있다. 고분자로 단량체가 포함된 물방울들을 광중합 공정을 통해 고체화함으로써, 마이크로캡슐을 제작할 수 있다. 온도변화에 따라 내부에 담겨져 있는 약물 방출이 가능함도 확인하였다. 또한, 물방울의 형상이 바뀌는 속도를 제어하면 여러 막을 보유한 다양한 형태의 복잡한 물방울을 제조할 수 있게 된다. 형상 변화 속도가 빠르면 물방울이 두 개로만 나뉘어 이중 막을 가진 물방울이 되지만 변화 속도가 느려지면 삼중, 사중 막을 가진 물방울이 만들어진다.

본 연구팀은 아주 간단한 공정을 통해 다양한 형상의 물방울들을 이용한 고분자 마이크로캡슐 등을 만들 수 있게 되어, 향후 다양한 방출패턴을 보유한 약물전달 시스템 구축에 활용할 수 있다. 무엇보다도 기존의 암 환자들이 항암치료를 위해 여러 번의 약물을 투여해야 하는 고통을 겪어야 하는 문제점을 물방울을 이용하여 한 번의 복용으로 다수의 약물을 투여한 효과를 얻음으로써 환자의 고통을 덜어 줄 것으로 기대된다. ㉮



▶▶ 다양한 약물을 한꺼번에 캡슐화할 수 있는 다중막 물방울