

물리적 인자 제어된 미립자 제조

Physical Approaches to Microparticle Fabrication

조국영 · 김미리 · 황보경희 · 임상혁 | Kuk Young Cho¹, Mi Ri Kim¹, Kyung-Hee Hwangbo¹, Sang Hyuk Im²

¹Division of Advanced Materials Engineering, Kongju National University
1223-24 Cheonandae-Ro, Seobuk-Gu, Cheonan, Chungnam 331-717, Korea
E-mail: kycho@kongju.ac.kr

²Energy Materials Research Center, Korea Research Institute of Chemical Technology
141 Gajeong-Ro, Yuseong-Gu, Daejeon 305-600, Korea
E-mail: imromy@kRICT.re.kr

1. 서론

고분자 미립자(microparticle)는 화장품, 인쇄, 광학소재, 및 다양한 분야에 널리 이용되고 있다. 특히, 의료용 분야에서는 약물방출, molecular imaging 등에서 미립자가 핵심적인 역할을 수행하고 있어 이에 대한 연구가 지속적으로 진행되고 있다. 기존의 미립자 연구는 그 응용 분야에 전통적으로 화학적 특성을 제어함으로써, 즉 사용되는 고분자의 종류, 조성 등을 변경하거나 stealth 특성이나 patch 특성을 나타내기 위하여 화학적인 표면 개질을 통해서 제조되어 왔다.

최근 들어 자연에서 존재하는 동물과 식물의 기관, 바이러스, 인체 내 세포 등의 기능적 역할을 이해하고 모방하려는 관심이 증대되어감에 따라 자연에서는 구형을 넘어서 다양한 형상에 대한 특성을 이해하게 되었다(그림 1). 이는 고전적으로 미립자의 기능을 부여하기 위한 기존의 화학적인 인자뿐만 아니라 미립자의 물리적 인자 즉, 크기(size), 모양(shape), 표면 모폴로지(surface morphology)가 매우 중요하게 인식되는 계기가 되었다.

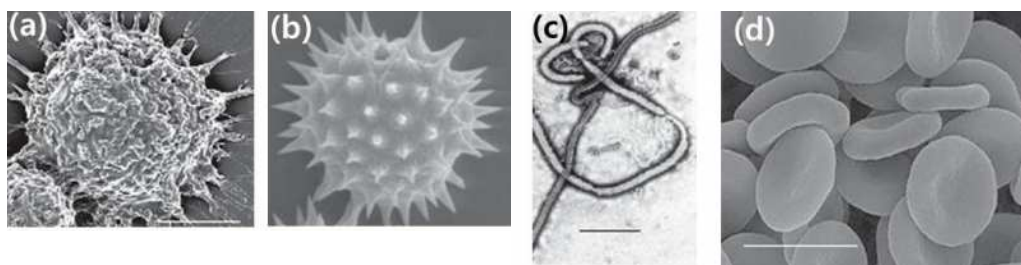


그림 1. 자연에 존재하는 다양한 형상의 입자.¹ (a) 폐포 대식세포(Alveolar macrophage), (b) 화분(Pollen), (c) Evola virus, (d) 인간 적혈구. Adapted from ref. 1 with permission.

Author



조국영

1996 서울대학교 공업화학(학사)
1998 KAIST 화학공학과(석사)
2002 KAIST 생명화학공학과(박사)
2002~2004 LG화학 기술연구원 선임연구원
2005 LG MMA 연구팀 과장
2005~2006 삼성전자 책임연구원
2006~현재 공주대학교 신소재공학부 부교수



황보경희

2011 공주대학교 신소재공학부(학사)
2011~현재 공주대학교 신소재공학부 석사과정



김미리

2009 공주대학교 신소재공학부(학사)
2011 공주대학교 신소재공학부(석사)
2011~현재 공주대학교 신소재공학부 박사과정



임상혁

1998 KAIST 화학공학과(학사)
2000 KAIST 화학공학과(석사)
2003 KAIST 생명화학공학과(박사)
2005 University of Washington 박사후 연구원
2006 LG화학 기술연구원 차장
2009~현재 한국화학연구원 선임연구원

물리적인 인자 가운데 입자의 크기는 나노기술의 발달과 더불어 다양한 제조방법과 많은 특성이 규명되었으나 미립자의 형태와 모폴로지의 역할은 이러한 입자들의 보고가 제한적인 관계로 많은 부분이 규명되지 않은 상태이다.¹ 일부 연구 결과에 의하면 이러한 입자의 물리적인 인자는 세포성장, 약물 방출 등 생물학적 또는 의료용도의 적용을 위한 연구와 밀접한 관계가 있음이 알려졌다 2005년 이후부터 물리적인 인자를 제어한 입자의 제조 및 그 영향에 대한 연구의 보고가 늘어나고 있는 추세이다. 이에 본 총설에서는 최근에 증가하고 있는 물리적 인자 제어를 통한 생물학적 반응의 제어에 연관하여 특히, 형태와 특이 표면 모폴로지를 갖는 미립자의 제조와 그 영향을 중심으로 소개하고 크기 인자에 관한 내용은 간략하게 소개하고자 한다.

2. 본론

2.1 물리적 인자: 크기(Size)

미립자의 크기에 대한 연구는 오래전부터 이루어져 왔으며 사용되는 계면활성제와 고분자의 농도, 분산을 위한 방법과 속도, 노즐크기, 유속 등으로 제어된다. 입자의 크기는 분해, 흐름 특성, 흡수(uptake) 기전에 걸쳐서 다양한 특성에 영향을 미친다.²⁻⁸ 나노 스케일의 미립자는 일반적으로 크기가 10에서 1000 nm 사이에 위치한 입자를 의미하며 용매 증발법(solvent evaporation), spontaneous emulsification/solvent diffusion법, salting out/emulsification법, 초임계 유체를 이용한 제조법, 그리고 고분자 중합법 등 다양한 방법을 통해서 제조되어 약물방출 등 다양한 분야에 응용될 수 있으며 특히, 표적 지향(target-specific) 특성의 부여를 통해 전달 능력을 향상하는 장점을 지니고 있다.⁹ 나노 스케일 미립자는 그 구조에 따라 micelles, nanospheres, nanocapsules, polymersome 등 다양하게 구분된다(그림 2).¹⁰

인체 내에서 미립자 크기의 영향으로는 피부 흡수(직경 $< 1 \mu\text{m}$), 혈관을 통해 주입된 입자의 간과 비장에서 제거,

혈관을 통해 전달된 입자의 신장에서의 필터링(직경 $< 5 \text{ nm}$), 흡입을 통한 폐내에 침착(직경 = $1-3 \mu\text{m}$), 혈액에서의 분출(직경 $< 100 \text{ nm}$), endocytosis(직경 $< 1 \mu\text{m}$ 크기의존성 내재화 기구), 조직내에서 식균작용(phagocytosis)($500 \text{ nm} < D < 10 \mu\text{m}$) 등이 이러한 예이다.¹ 즉, 입자의 크기는 혈관, 소화관, 호흡기 내에서 이동 및 흡착에 중대한 영향을 미친다.

2.2 물리적 인자: 모양(Shape)

일반적으로 미립자를 제조할 때 액체상태의 매질에 분산을 통하여 제조가 이루어지며 이러한 이유로 인해 엔트로피 측면에서 선호되는 구형(spherical)의 입자가 얻어지게 된다. 따라서 비구형(non-spherical) 혹은 비대칭성(asymmetric) 구조의 입자들을 제조하기 위해서는 기존의 미립자 제조 방식을 변형하거나 새로운 제조방식이 요구된다. 비구형 입자 혹은 비대칭성 입자 외에 다른 명칭으로서는 야누스(Janus) 입자로도 일컫는데 이는 화학적 특성이 다른, 예를 들어 한 개의 입자에 친수성-소수성 영역이 공존하는 형태와 구조적으로 비대칭 구조를 갖는 입자를 통칭하여 사용하고 있다. 이러한 비구형 미립자는 기존 구형 입자들이 갖고 있는 내재적 한계를 극복하는데 초점이 맞추어지고 있다. 이러한 비구형 미립자들은 인간의 적혈구에서 보듯 이 자연에 존재하는 미립자들을 모사하는 것으로부터 특히 의료용도 측면에서 그 관심이 매우 높다. 이에 대한 논문들은 최근 들어 점차 증가하고 있는 실정이다.¹¹⁻¹⁵

2.2.1 제조방법

비구형 입자의 형태는 막대기(rod), 화이버, 튜브, 덤벨 형태, 도토리 형태(acorn-shape), 디스크 등 다양하다. 기존 구형의 미립자들이 단일 혹은 이중 에멀전법, spray drying, drop break-up of liquid stream으로¹⁶⁻¹⁹ 제조되는데 비교하여 비구형 미립자의 제조는 처음부터(*ab initio*) 비구형 미립자를 제조하는 방법과 구형 미립자를 제조한 후 이를 비구형 형태로 제조하는 방법으로 구분할 수 있다. 애초

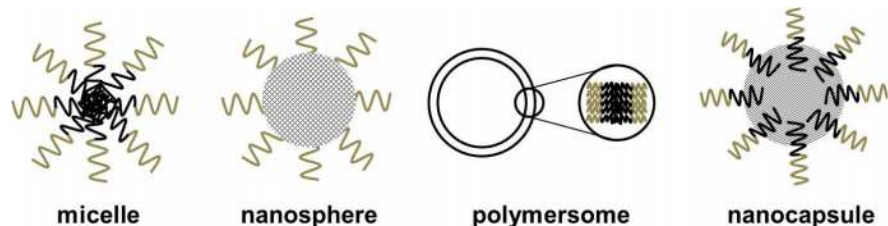


그림 2. 양친성 고분자로 제조되어진 다양한 나노입자의 구조.¹⁰

에 비구형 형태의 미립자를 얻기 위한 제조방법은 리소그래피, 마이크로 플루이드스(microfluidics), micromolding, 광경화 반응 혹은 이들의 조합,²⁰⁻²⁵ 그리고 seed polymerization법을²⁶ 활용한 방법들이 대표적이고 구형입자로부터 비구형 입자를 제조하는 방법으로는 스트레칭에 의한 변형을 통해 제조하는 방법,²⁷⁻²⁹ 비상용성 component를 도입한 선택적 추출^{30,31}에 의한 제조방법들이 있다.

2.2.2 Ab Initio Synthesis

마이크로 플루이드스 방법은 일반적으로 단분산 미립자를 제조하는데 활용되는 제조기법이다. 마이크로 플루이드스 방법을 이용하여 비구형 미립자를 제조하기 위해

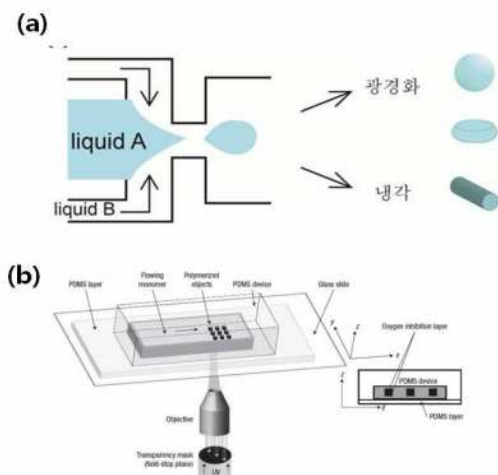


그림 3. 마이크로 플루이드스 방법을 이용한 비구형 2차원 미립자의 제조방법. (a) 미세채널 형상에 따른 미립자 모양 제어,²⁰ (b) Photomask형상에 따른 미립자 모양 제어.²² Adapted from ref. 20, 22 with permission.

서는 연속상의 유체에서 비연속상 유체를 미세채널의 모양이나 포토마스크의 geometry, 그리고 유체 흐름의 조건 제어를 통해 2차원적인 모양인 디스크, 막대기 등의 모양으로 변형하여 이 구조를 유지하게 함으로써 제조할 수 있다(그림 3).²⁰⁻²² 이러한 방법으로는 마이크로 플루이드스 장치의 일반적인 스케일인 10~1000 μm 크기의 미립자를 제조할 수 있다. 포토마스크를 이용하게 되면 미세채널의 모양에 의한 제조 방법보다 더 다양한 모양의 미립자를 얻을 수 있다. 그러나 이러한 경우 stop-flow와 같이 유체의 흐름을 제어해주거나 마스크를 연속상의 속도에 맞추어 동시에 이동해 주어야만 연속적인 제조가 가능하다. 비연속상의 유체가 그 모양을 유지하기 위해서는 형태가 변경된 이후에 이 모양을 유지할 수 있도록 해주어야 하는데 이를 위해 광경화 반응을 통해 순간적으로 모양을 유지하게 해주어야 한다. 이에 acrylate 모노머, thiol-ene 반응을 기반으로 한 Norland사의 NOA와 같은 광반응성 모노머들이 그림 3에 나타난 방법들에 적용되고 있다. 마이크로 플루이드스 기법을 활용한 비구형 미립자 제조방법에서는 급속한 고형화를 통해 원하는 모양에서의 변형을 방지하고 입자가 채널에 붙는 것을 억제하는 것이 중요하다.

마이크로몰딩에 의하여 패턴 틀을 이용한 입자 복제(replication)를 통해 직접 비구형 입자를 제조할 수 있다. 대표적인 방법인 PRINT(particle replication in nonwetting templates)는 전형적인 소프트 리소그래피 몰딩 방식을 채용하나 특징적으로 일반적으로 적용되는 PDMS 몰드 대신에 젖음성(wettability)이 낮은 PFPE(photocurable perfluoropolyether) 몰드를 사용한다. 불소계 표면은 유

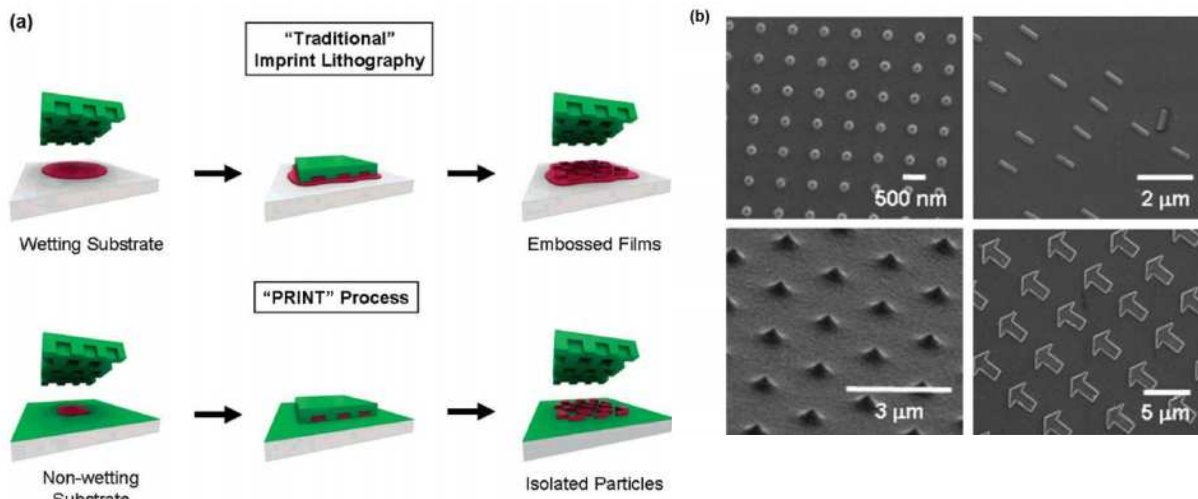


그림 4. (a) 전형적인 소프트 리소그래피법과 PRINT방법의 비교, (b) PRINT법에 의해 제조되어진 비구형 미립자 이미지.²³ Adapted from ref. 23 with permission.

기 물질에 대해 젖음성이 매우 낮아 그림 4(a)에서 나타난 바와 같이 사용된 재료가 퍼지지 않고 그 모양을 유지하게 된다. PRINT법으로는 광경화 반응을 통한 모양을 유지하는 방법(PEG diacrylate)과 개시제나 촉매를 포함하는 모노머를 패터닝 과정에서 중합반응(poly(D-lactic acid), polypyrrole)을 통해 제조할 수 있어 광경화성 재료 이외에도 다양한 크기와 모양을 갖는 단분자 입자 구현이 가능하다. 또한 크기도 200 nm이하까지 줄일 수 있다(그림 4).²³

PRINT법과 같이 마이크로몰딩을 기반으로 하나 PRINT법에서 제조에 제약이 있는 convex, concave와 같은 3D 모양을 제조하기 위해서 패턴 틀 내의 고분자 유체의 표면장력 제어를 통한 제조방법도 보고되었다(그림 5).²⁴ 이 제조방법은 총알 형상, 실린더, 디스크, 하트 모양 등 다양한 형상을 제공할 수 있다. 유체의 표면장력을 제어하는 방법은 PEG-DA와 같은 광경화성 모노머와 광반응에 참여하지 않는 wetting용액(*n*-hexadecane)을 순차적으로 몰드에 적용함으로써 가능하며 두 용액의 적용 순서에 따라 그림 5에 보인 바와 같이 두 가지의 제조 공정이 가능하다.

Seeded polymerization 방법을 통한 비구형 미립자의 제조는 우선 seed가 되는 입자를 모노머를 통하여 swelling 시키고 중합과정 동안 일어나는 상분리(polymerization-

induced phase separation)를 통해 덩벨 모양의 미립자를 제조하는 것이다.³² 이 방법은 가교 밀도와 seed 고분자와 중합된 고분자와의 상분리 정도 제어를 통하여 입자의 모양을 제어할 수 있다(그림 6).²⁶ 그러나 이러한 방법은 다른 모양의 입자를 제조하는 데는 제약이 있다.

2.2.3 구형입자에서부터 비구형 입자의 제조방법

구형입자에서 출발하여 비구형 형상의 미립자를 제조하는 대표적인 방법은 스트레칭 기법이다. Ho와 그 연구자

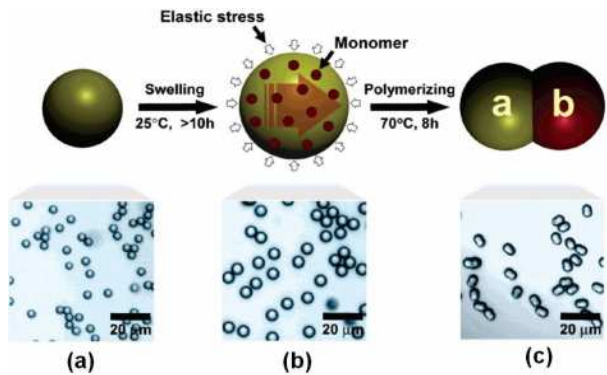


그림 6. (a) seed 고분자, (b) 모노머에 의해 swollen된 seed 고분자, (c) polymerization-induced phase separation에 의한 덩벨 모양의 미립자.²⁶ Adapted from ref. 26 with permission.

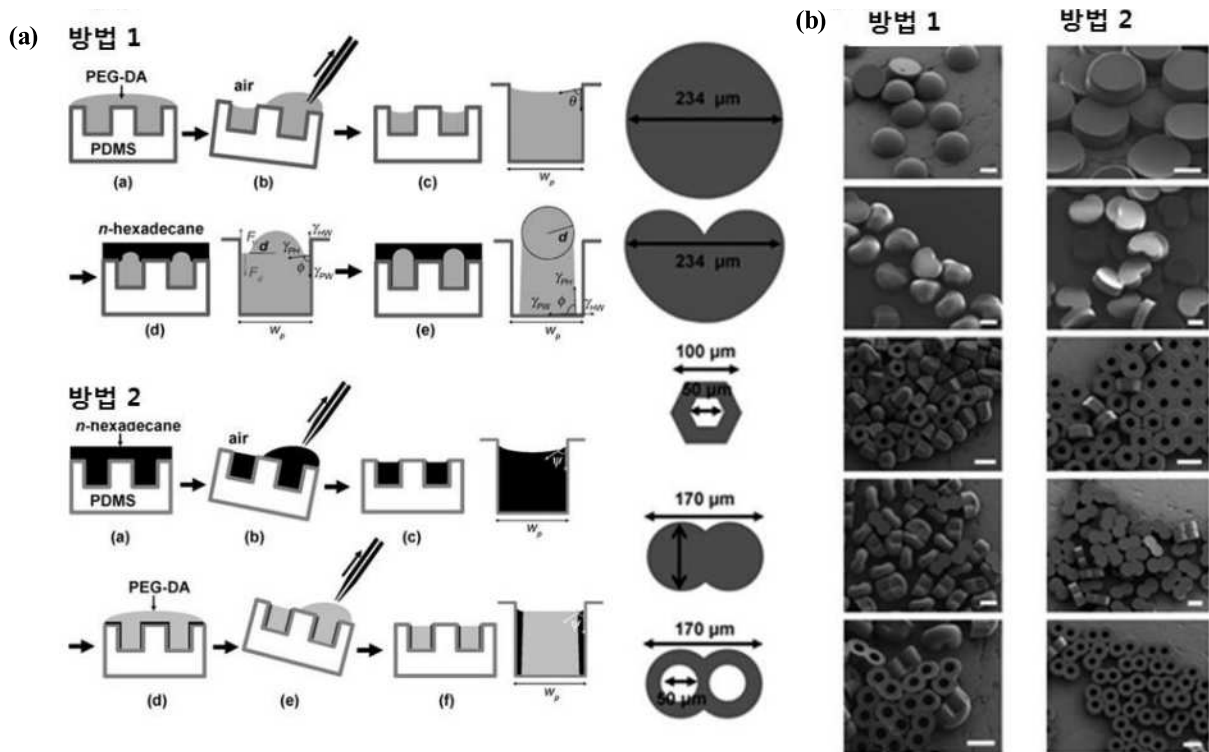


그림 5. (a) 비구형 미립자를 제조를 위한 유체의 표면 장력을 이용한 마이크로 몰딩 기법,²⁴ (b) 방법 1과 방법 2를 통해 제조되어진 다양한 모양의 미립자. Adapted from ref. 24 with permission.

들은 polystyrene 미립자를 고분자 필름 내에 분포(embedded)시키고 필름을 스트레칭 시키는 방법으로 ellipsoidal 입자를 제조하는 방법을 보고하였다.²⁷ Mitragotri와 그 연구자들은 Ho의 방법을 개선하여 20종 이상의 다양한 모양의 미립자를 보고하였다. 구체적으로 PS 구형 입자를 2% 글리세롤을 녹인 5-10% PVA 수용액 넣고 필름을 제조하고 건조하여 필름을 스트레칭시킴으로써 구형입자를 변형시키고 PVA 필름을 제거하는 방법으로 제조된다(그림 7).²⁸ 이러한 방법을 통해 입자의 크기가 60 nm ~ 10 μ m 범위의 입자를 평가하였으며 그림 8에 나타난 모양이외에도 barrel형, 충알 모양, 끝이 말린 리본형 등이 보고되었다. Stretching 방법은 다양한 모양을 제조할 수 있는 장점을 지니나 sacrificial film인 PVA 필름을 제거하는데 있어서 잔여물을 완전히 제거해야 하는 점은 제조 및 응용상에서 문제점으로 작용할 수 있다.

Stretching 방법과는 달리 입자 내에 비상용성 용매를 사용하여 특이 모양의 입자를 제조할 수 있다. Im과 Xia는 PS와 PMMA를 이용하여 내부가 빈 주머니 모양의 200~400 nm 크기의 단분산 미립자를 제조하였다.³⁰ 그림 9에 나타난 바와 같이 우선 물에 분산된 미립자에 good solvent 용매(toluene)를 이용하여 입자내로 용매가 확산되어 팽창시키고 그 후 이를 액체질소를 이용하여 -210 °C로 급냉하여 표면 쪽에 good solvent가 얼게 하여 최종적으로 서서히 good solvent를 증발시킴으로써 표면에 큰 pore가 있고 내부가 빈 3차원 입자를 제조하였다. 이렇게 제조되어진 bowl 모양의 미립자는 내부 빈 공간에 기능성 물질을 넣고 thermal annealing이나 용매처리를 통해 외부의 hole을 막을 수도

있다.

Wang은 PMMA 혹은 PMMA/PS 블렌드에 비상용 용매인 hexadecane(HD)을 제조시에 도입하고 입자가 제조된 후 비상용 용매인 HD를 추출함으로써 core-shell 구조

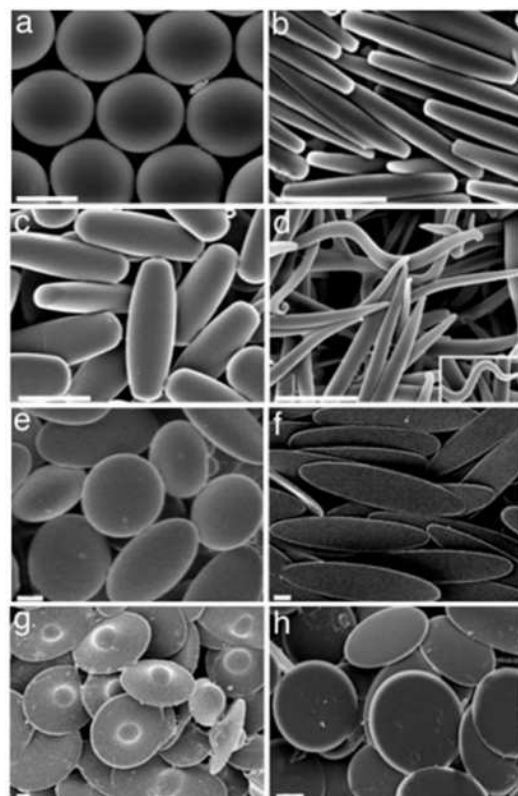


그림 8. 스트레칭법에 의하여 제조된 다양한 모양의 미립자.²⁸ (a) 구, (b) 직사각형 디스크, (c) 막대 (rod), (d) worm모양, (e) oblate ellipsoids, (f) elliptical disks, (g) UFO모양, (h) 원반. Adapted from ref. 28 with permission.

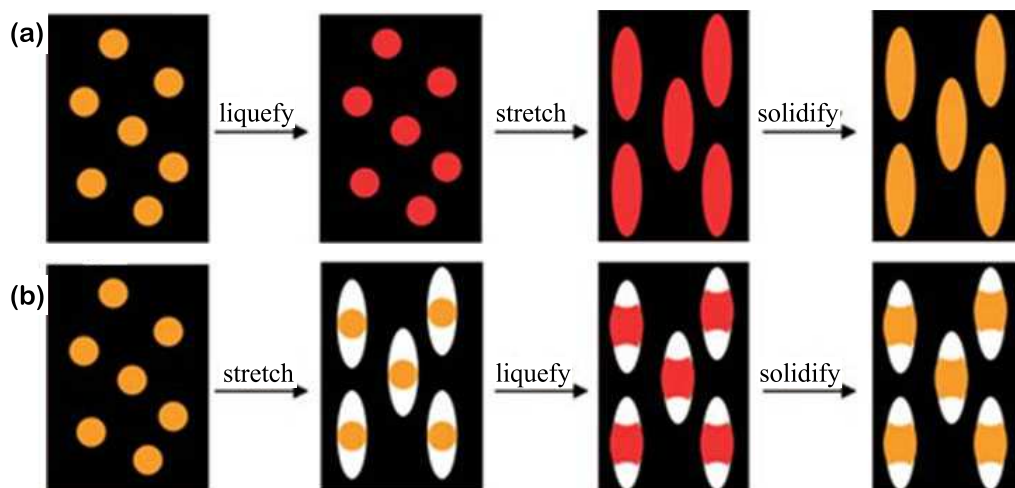


그림 7. 스트레칭법에 의하여 구형입자를 여러 가지 모양으로 제조하는 두가지 방법.²⁸ (a) 열이나 톨루엔을 이용해 입자를 액상화하고 한방향 또는 두방향으로 스트레칭 시킨후 냉각시키거나 톨루엔을 추출함으로써 제조하는 방법. (b) 공기중에서 스트레칭을 수행하여 입자주위에 기공이 형성되게 한 후 열이나 톨루엔을 이용하여 액상화 및 고상화 과정을 거치는 방법. Adapted from ref. 28 with permission.

혹은 초승달 모양의 야누스 입자를 제조할 수 있다(그림 10). 최종 모양은 사용된 계면안정제 종류(poly(vinyl pyrrolidone) 또는 sodium dodecyl sulfate)와 고분자의 조성비에 따라 결정되게 된다.³¹

입자 자체의 형상을 변경시키는 방법은 아니나 미립자의 self-assembly에 의해서도 특이 형상을 갖는 입자 클러스터를 제조할 수 있다. Manoharan은 동일 크기(844 nm)의 표면에 sulfate기가 있는 PS 미립자를 톨루엔에 분산하고 여기에 물을 주입해 O/W에멀전을 제조하였다.³³ 이러

한 2~15개의 입자들이 모여 클러스터가 되고 용매의 증발 과정을 통해 packing 되며 packing한 형상에 따라 다양한 모양을 나타내는 방식이다. 다양한 모양이나 크기의 틀을 이용해서도 self-assembly를 통한 클러스터를 제조할 수 있다(template-assisted self-assembly).³⁴ 앞에서 소개한 스트레칭법을 hexagonally close-packed된 구형입자의 단일층에 적용하게 되면 비구형 입자의 2차원 혹은 3차원 array로 제조하는 데도 적용될 수 있다(그림 11).²⁹

2.2.4 입자 모양이 미치는 영향(Biological Response 측면)

비구형 입자들은 구형 입자에 대비하여 비대칭성 특성으로 인해 분해 특성, 혈관 내에서의 흡착, 이동 특성이 바뀔 수 있어 훨씬 복잡한 거동을 나타낼 것으로 예측하고 있다. 또한 인간의 10 μm 수준의 크기를 갖는 적혈구가 구형입자인 경우 직경이 200 nm이하여야 통과할 수 있는 비장을 통과하는 것으로부터 입자 모양은 기존의 구형입자에서 제약을 극복할 수 있는 방법을 제공할 수 있다. 현재도 입자 모양이 미치는 영향에 대해서는 규명해야 할 부분이 많이 남아 있는 상황이나 위에서 소개한 제조방법에 의해 제조된 비구형 입자의 모양에 의한 영향은 일부 보고가 되고 있다.

PRINT법에 의해 제조된 3 μm 크기의 비구형 입자는 그 모양에 따라 세포(HeLa cell) 내부에 들어가는 특징이 다르다는 것이 알려졌다으며 특히 막대기(rod) 모양의 입자가 세포 내부로 들어가는 속도가 우수하다는 것이 보고되었다.³⁵

고분자 미셀들의 조합을 통해 제조된 filomicelles은 구형 입자에 비해 10배나 긴(1주일) 순환 특성을 나타내었다. 이들은 입자 자체의 형상은 아니지만 입자의 조합을 통한 선형 모양에서 생물학적 순환기에서 더 긴 circulation결과를 나타낸 결과이다.³⁶ 폐포의 대식세포의 식균 작용(phagocytosis)에서 스트레칭법에 의해 제조된 입자의 모양이 영향을 미침이 일부 확인되었고 타원형의 디스크 모양 PS 미립자가 구형의 미립자보다 lung endothelium 내에서 더 오래 순환하고 높은 targeting 특성을 내는 것이 보고되었다.^{37,38}

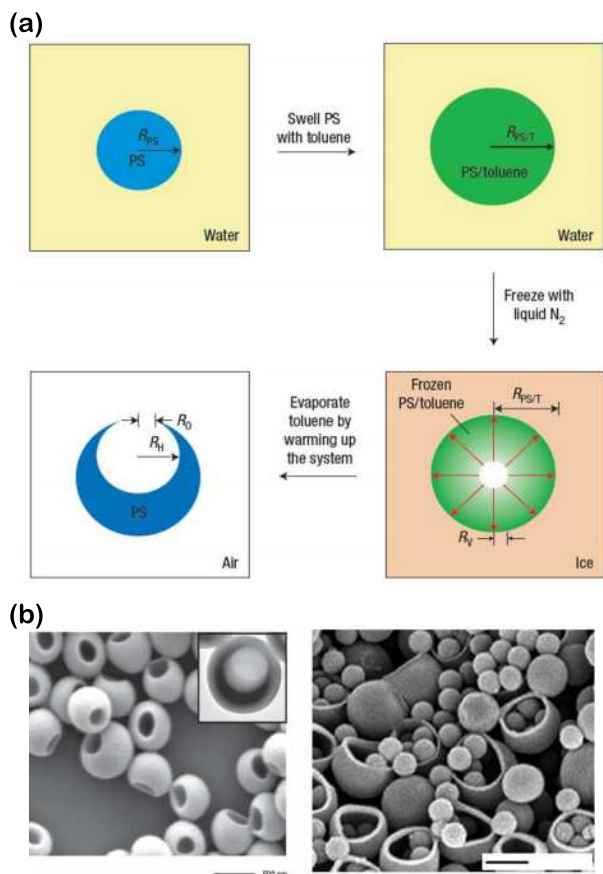


그림 9. (a) 표면에 큰 hole을 갖는 모양의 미립자 제조방법, (b) (a)의 제조법을 통해 얻어진 미립자의 SEM 이미지. ³⁰ Adapted from ref. 30 with permission.

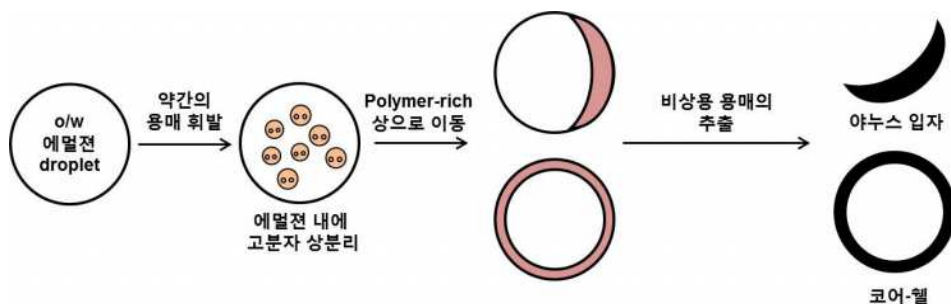


그림 10. 비상용 용매와 고분자를 용매에 높이고 용매의 건조와 함께 진행되는 상분리 거동을 통하여 야누스 혹은 코어-셸 입자를 제조한 방법. ³¹

2.3. 물리적 인자: 표면 모폴로지(Surface Morphology)

1990년대 후반 inhalation 제형의 캐리어로서 거친 표면을 갖는 60 μm 근처의 lactose 입자들이 증가된 표면적으로 인해 흡착특성이 향상됨이 보고되었다.³⁹ 그러나 거친 표면이외에 제어된 표면 모폴로지는 물리적 인자 중에 현재로서 초기 단계에 있는 분야이며 따라서 아직도 제조나 그 응용에 따라서 알려진 내용이 그리 많지 않다. 광범위하게 표면 모폴로지를 다공성 구조의 미립자로 확장하여 고려할 수는 있으나 본 총설에서는 일반적인 구형의 입자가 매끄러운 표면을 갖는 것에 대응한 표면 모폴로지에 관하여 한정하고자 한다. 다공성 고분자 미립자에 대한 제조 및 특징은 최근 발표된 리뷰논문으로 확인할 수 있다.⁴⁰

미립자의 특이 표면 모폴로지로는 라즈베리(raspberry) 형상이나 골프공 형상의 입자가 대표적이다. 이러한 표면 모폴로지는 seeded 중합법, 광반응성 모노머를 활용한 pickering emulsion법, 비휘발성 상전이 물질을 이용한 제조방법이 보고되어 있다.

Okubo와 그 연구자들은 seeded dispersion 혹은 에멀전 중합을 통해 수 마이크로미터 대의 작은 골프공 형상의 입자를 제조하였다(그림 12).^{41,42} PS seed particle를 기반으로 하여 고분자 상분리를 유도할 수 있는 모노머를 적용하여 중합을 수행하고 이 때 조성에 따라 다르게 얻어진 상분리 형상을 통해서 골프공 형상의 표면을 얻게 된다. Seeded dispersion 중합법을 이용해 라즈베리 형상의 모폴로지를 갖는 입자도 제조할 수 있다. PMMA seed 입자에 PMMA의 모노머인 MMA를 이용하여 중합을 수행하게 되면 표면의 국소화된 영역에서 중합이 진행되어 형성되는 것으로 보고

하고 있다.⁴³ Choi와 그 연구자들은 마이크로 플루이드스 장치를 이용하여 비연속상으로 dichloromethane에 PCL과 ECA(ethyl-2-cyanoacrylate)를 사용하여 라즈베리 형상의 모폴로지를 갖는 미립자(raspberry-like microspheres)를 제조한 바가 있다. Oil droplet이 형성되면 ECA monomer는 O/W 계면에서 음이온 중합(anionic polymerization)이 시작되고 용해도 파라미터(solubility parameter) 차이로 비교적 친수성 성질을 갖는 poly(ECA) 분자는 미립자의 shell 부분을 형성하게 되어 droplet 내부에는 PCL 입자들이 만들어진다. 용매가 완전히 증발하게 되면 PCL 입자들은 상분리 거동에 의해 표면으로 드러나게 되어 라즈베리 형상의 모폴로지 표면 구조를 갖는 미립자가 제조된다.⁴⁴

고분자 미립자 표면에 실리카 나노입자가 분포되어 있는 pickering emulsion 타입의 미립자를 제조하고 HF를 이용해 실리카를 제거함으로써 골프공 형상의 미립자를 제조할 수 있다.⁴⁵⁻⁴⁸ Yang과 그 연구자들은 광반응성 모노머와 실리카 나노입자를 droplet으로 제조하고 광중합을 통해 실리카 입자를 표면에 위치시키는 제조방법을 보고

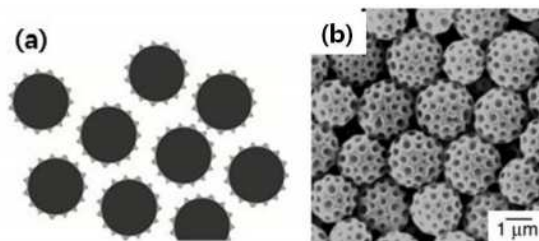


그림 12. seeded 중합법에 의한 골프공 형상의 미립자. (a) PS/poly(butyl acrylate),⁴¹ (b) PS/poly(styrene-co-sodium styrene sulfonate)/poly(*n*-butyl methacrylate).⁴² Adapted from ref. 41, 42 with permission.

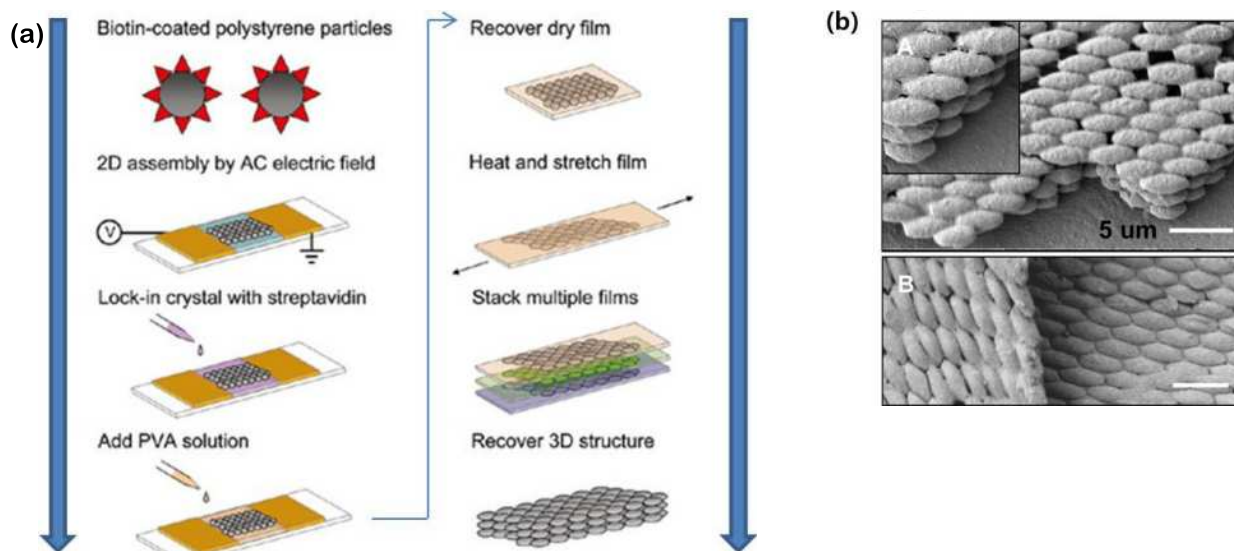


그림 11. 미립자 어셈블리에 스트레칭법을 적용하여 2차원 (a) 혹은 3차원 (b)의 비구형 입자로 이루어진 어레이 제조방법.²⁹ Adapted from ref. 29 with permission.

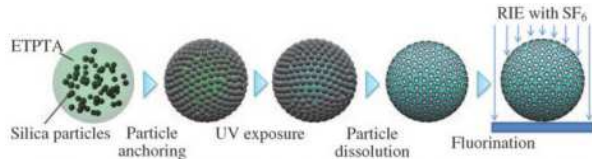


그림 13. 광반응 모노머와 실리카 에멀전의 중합을 통해서 제조한 골프공 형상의 미립자.⁴⁸ Adapted from ref. 48 with permission.

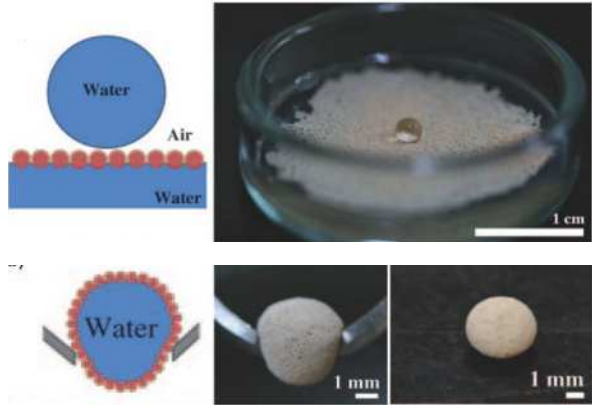


그림 14. 한 면만 초수성 처리된 골프공 형상의 미립자의 유동성 방수막으로의 응용.⁴⁸ Adapted from ref. 48 with permission.

하였다(그림 13).⁴⁷ 이렇게 제조된 미립자에서 표면의 silica를 제거하고 제조된 입자를 PDMS film에 고정시켜 수직방향으로 SF_6 을 이용한 RIE(reactive ion etching)을 적용하여 입자 한쪽 표면을 초소수성 물성을 변경하여 유동적 방수막으로 적용 될 수 있다(그림 14).⁴⁸

Cho와 그 연구자는 O/W 에멀전 방법으로 생분해성 고분자인 PLGA를 이용해 골프공 형상의 미립자를 제조하였다(그림 15). Dimple 구조는 유기 휘발성 상전이 물질을 이용함으로써 얻어졌다. 제조된 미립자는 hydrophobic chemical agent(Rhodamine 6G)와 hydrophilic silica colloid 담지를 통해서 약물방출, bio-imaging system 시스템으로 적용이 가능할 것으로 보고되었다.⁴⁹ 또한 상기 제조방법을 마이크로 플루이드스 기법을 통해 골프공 형상의 단분산 미립자를 제조하였고 생분해성 고분자인 PLGA, PDLA, PLLA, PCL과 비분해성 PSf, PMMA를 이용하여 제조할 수 있음을 보여 다양한 재료에 응용될 수 있음을 보고하였다.⁵⁰

3. 결론

미립구의 물리적 인자 중에서 모양과 표면 모폴로지의 제어는 크기나 화학적인 변화에 비해 상대적으로 매우 짧은 연구역사를 갖고 있는 관계로 지속적인 새로운 제조방법들이 연구 개발될 것으로 예상된다. 특히 biotechnology 분야 및 의료용 분야에서는 기존의 매끈한 구형의 미립자가

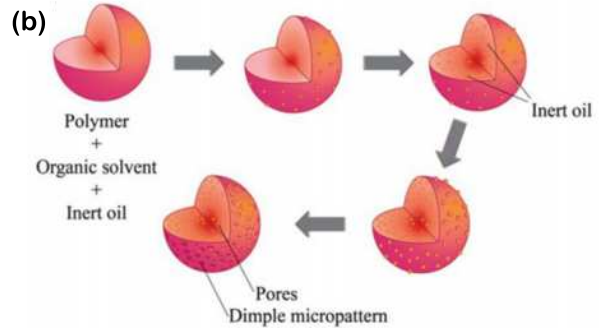
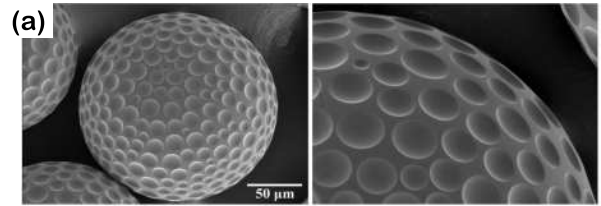


그림 15. 유기 휘발성 상전이 물질을 이용한 골프공 형상의 미립자 (a)와 제조 메커니즘 (b).^{49,50} Adapted from ref. 49, 50 with permission.

응용에서 갖는 한계를 극복하는데 물리적인 인자가 보완할 수 있을 것으로 기대된다. 이러한 입자들의 응용분야에서 특성 규명과 상업적인 생산을 위한 대량 제조 기술들은 현재 도전적인 과제로 남아 있다. 최근 들어 물리적인 인자 외에도 patch 미립자, 양쪽성 특성의 야누스 입자 등 화학적 인자를 제어할 수 있는 미립자들도 보고되고 있어 향후 물리적 인자와 화학적 인자를 결합한 미립자의 제조, 특성 연구 및 응용에 대한 연구로 초정밀 미립자의 연구는 확대될 것으로 예측된다.

참고문헌

1. S. Mitragotri and J. Lahann, *Nat. Mater.*, **8**, 15 (2009).
2. J. Panyam, M. M. Dali, S. K. Sahoo, W. Ma, S. S. Chakravarthi, G. L. Amidon, R. J. Levy, and V. Labhasetwar, *J. Control. Release*, **92**, 173 (2003).
3. M. Dunne, O. I. Corrigan, and Z. Ramtoola, *Biomaterials*, **21**, 1659 (2000).
4. V. R. Shinde Patil, C. J. Campbell, Y. H. Yun, S. M. Slack, and D. J. Goetz, *Biophys. J.*, **80**, 1733 (2001).
5. A. Lamprecht, U. Schafer, and C. M. Lehr, *Pharm. Res.*, **18**, 788 (2001).
6. S. M. Moghimi, A. C. Hunter, and J. C. Murray, *Pharm. Rev.*, **53**, 283 (2001).
7. L. Ilium, S. S. Davis, C. G. Wilson, N. W. Thomas, M. Frier, and J. G. Hardy, *Int. J. Pharm.*, **12**, 135 (1982).
8. Y. Tabata and Y. Ikada, *Adv. Polym. Sci.*, **94**, 107 (1990).
9. K. S. Soppimath, T. M. Aminabhavi, A. R. Kulkarni, and W.

- E. Rudzinski, *J. Control. Release*, **70**, 1 (2001).
10. K. Letchford and H. Burt, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **65**, 259 (2007).
11. P. Decuzzi and M. Ferrari, *Biophys. J.* **94**, 3790 (2008).
12. J. W. Yoo, N. Doshi, and S. Mitragotri, *Macromol. Rapid Commun.*, **31**, 142 (2010).
13. A. Misra and M. W. Urban, *Macromol. Rapid Commun.*, **31**, 119 (2010).
14. H. C. Shum, A. R. Abate, D. Lee, A. R. Studart, B. Wang, C. H. Chen, J. Thiele, R. K. Shah, A. Krummel, and D. A. Weitz, *Macromol. Rapid Commun.*, **31**, 108 (2010).
15. R. Haghighi, M. Toner, and P. S. Doyle, *Macromol. Rapid Commun.*, **31**, 128 (2010).
16. T. G. Park, H. Y. Lee, and Y. S. Nam, *J. Control. Release*, **55**, 181 (1998).
17. M. F. Zambaux, F. Bonneaux, R. Gref, P. Maincent, E. Dellacherie, M. J. Alonso, P. Labrude, and C. Vigneron, *J. Control. Release*, **50**, 31 (1998).
18. F. J. Wang and C. H. Wang, *J. Control. Release*, **81**, 263 (2002).
19. C. Berkland, K. K. Kim, and D. W. Pack, *J. Control. Release*, **73**, 59 (2001).
20. S. Xu, Z. Nie, M. Seo, P. Lewis, E. Kumacheva, H. A. Stone, P. Garstecki, D. B. Weibel, I. Gitlin, and G. M. Whitesides, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **44**, 724 (2005).
21. D. Dendukuri, K. Tsoi, T. A. Hatton, and P. S. Doyle, *Langmuir*, **21**, 2113 (2005).
22. D. Dendukuri, D. C. Pregibon, J. Collins, T. A. Hatton, and P. S. Doyle, *Nat. Mater.*, **5**, 365 (2006).
23. J. P. Rolland, B. W. Maynor, L. E. Euliss, A. E. Exner, G. M. Denison, and J. M. De Simone, *J. Am. Chem. Soc.*, **127**, 10096 (2005).
24. C.-H. Choi, J. Lee, K. Yoon, A. Tripathi, H. A. Stone, D. A. Weitz, and C.-S. Lee, *Angew. Chem.*, **122**, 7914 (2010).
25. G. Acharya, C. S. Shin, M. McDermott, H. Mishra, H. Park, I. C. Kwon, and K. Park, *J. Control. Release*, **141**, 314 (2010).
26. J.-W. Kim, R. J. Larsen, and D. A. Weitz, *J. Am. Chem. Soc.*, **128**, 14374 (2006).
27. C. C. Ho, A. Keller, J. A. Odell, and R. H. Ottewill, *Colloid Polym. Sci.*, **271**, 469 (1993).
28. J. A. Champion, Y. K. Katare, and S. Mitragotri, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **104**, 11901 (2007).
29. P. P. Lele and E. M. Furst, *Langmuir*, **25**, 8875 (2009).
30. S. H. Im, U. Jeong, and Y. Xia, *Nat. Mater.*, **4**, 671 (2005).
31. Y. Wang, B.-H. Guo, X. Wan, J. Xu, X. Wang, and Y.-P. Zhang, *Polymer*, **50**, 3361 (2009).
32. H. R. Sheu, M. S. El-Aasser, and J. W. Vanderhoff, *J. Polym. Sci. A: Polym. Chem.*, **28**, 629 (1990).
33. V. N. Manoharan, M. T. Elsesser, and D. J. Pine, *Science*, **301**, 483 (2003).
34. Y. Yin and Y. Xia, *Adv. Mater.*, **13**, 267 (2001).
35. S. E. A. Gratton, P. A. Ropp, P. D. Pohlhaus, J. C. Luft, V. J. Madden, M. E. Napier, and J. M. DeSimone, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **105**, 11613 (2008).
36. Y. Geng, P. Dalhaimer, S. Cai, R. Tsai, M. Tewari, T. Minko, and D. E. Discher, *Nat. Nanotechnol.*, **2**, 249 (2007).
37. J. A. Champion and S. Mitragotri, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **103**, 4930 (2006).
38. S. Muro, C. Gamacho, J. A. Champion, J. Leferovich, C. Gajewski, E. H. Schuchman, S. Mitragotri, and V. R. Muzykantov, *Molecular Therapy*, **16**, 1450 (2008).
39. Y. Kawashima, T. Serigano, T. Hino, H. Yamamoto, and H. Takeuchi, *Int. J. Pharm.*, **172**, 179 (1998).
40. M. T. Gokmen and F. E. Du Prez, *Prog. Polym. Sci.*, **37**, 365 (2012).
41. M. Okubo, A. Yamaguchi, and T. Fujiwara, *Colloid Polym. Sci.*, **277**, 1005 (1999).
42. N. Konishi, T. Fujibayashi, T. Tanaka, H. Minami, and M. Okubo, *Polym. J.*, **42**, 66 (2010).
43. S. Shi, L. Zhou, T. Wang, L. Bian, Y. Tang, and S. Kuroda, *J. Appl. Polym. Sci.*, **120**, 501 (2011).
44. S. W. Choi, I. W. Cheong, J. H. Kim, and Y. Xia, *Small*, **5**, 454 (2009).
45. Y. K. Takahara, S. Ikeda, S. Ishino, K. Tachi, K. Ikeue, T. Sakata, T. Hasegawa, H. Mori, M. Matsumura, and B. Ohtani, *J. Am. Chem. Soc.*, **127**, 6271 (2005).
46. Y. K. Takahara, S. Ikeda, K. Tachi, T. Sakata, T. Hasegawa, H. Mori, M. Matsumura, and B. Ohtani, *Chem. Commun.*, 4205 (2005).
47. S. H. Kim, C. J. Heo, S. Y. Lee, G. R. Yi, and S. M. Yang, *Chem. Mater.*, **19**, 4751 (2007).
48. S.-H. Kim, S. Y. Lee, and S. M. Yang, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **49**, 2535 (2010).
49. M. R. Kim, S. Lee, J. K. Park, and K. Y. Cho, *Chem. Commun.*, 46, 7433 (2010).
50. K. H. Hwangbo, M. R. Kim, C. S. Lee, and K. Y. Cho, *Soft Matter*, **7**, 10874 (2011).