

응고화 경로가 고분자막 및 함침 약제 형상 변화에 미치는 영향의 분석

한명진[†] · 남석태 · 이재훈*

경일대학교 화학공학과, *에너지관리공단
(2000년 6월 17일 접수)

Effect of Coagulating Conditions on the Morphology of Membrane and Drug Being Impregnated

Myeong-Jin Han[†], Suk-Tae Nam, and Jae Hoon Lee*

Department of Chemical Engineering, Kyungil University, Kyungbuk 712-701, Korea

*Korea Energy Management Corporation, Yongin 449-840, Korea

[†]e-mail : mjhan@bear.kyungil.ac.kr

(Received June 17, 2000)

요약: 결정성 약제가 함침된 생분해성 고분자막이 고분자 (poly(d,l-lactide)), 약제 (progesterone) 및 용매 (dimethylformamide)로 이루어진 고분자용액을 고형화시켜 제조되었다. 용매에 약제 및 고분자를 용해시켜 준비된 제막용액을 유리판 위에 도포한 후, 이로부터 용매를 증발시켜 고형화시키거나, 또는 고분자 및 함침 약제 모두에 비용매로 작용하는 물과 용액 필름에 존재하는 용매를 교환시켜 용액 필름이 응고되도록 하였다. 제조된 고분자막들은 용액 필름의 응고화 경로에 따라 뚜렷하게 다른 형상을 보여주었다. 진공 상태에서 용매의 증발을 통해 응고화되었을 때, 함침 약제인 프로제스테론은 구의 형상을 보여주며 고형화된 고분자 구조에 둘러싸여 막의 내부에 균일하게 분포되었다. 이에 비해, 비용매인 물에 침지시켜 용매와 비용매의 급속한 확산에 의해 응고화시키거나, 대기에 방치시켜 대기에 존재하는 수증기의 흡수에 의해 고분자 회박 지역의 핵 형성을 통한 용액 필름의 액체-액체 상분리를 유도하며 응고화시킨 경우, 함침된 약제는 고분자막 내부에 편상의 결정 구조를 지니며 막 내부에 불균일하게 분포되었다.

ABSTRACT: Polymeric membranes consisting of poly(d,l-lactide) as a polymer matrix and crystallizable progesterone as a drug were prepared by coagulating polymeric solutions. The homogeneous casting solutions in dimethylformamide were solidified by using three different coagulating processes: solvent evaporation under vacuum, solvent extraction via immersion into the nonsolvent bath, or vapor exposure at high humidity condition. With solvent removal via evaporation under vacuum, the cast solution film was vitrified to form a homogeneous film containing progesterone of spherical shape distributed evenly in the film. Being prepared by solvent extraction via immersion into a water bath, the resulting membrane showed an asymmetric structure, with progesterone of big crystallites distributed unevenly in the structure. On the other hand, the coagulation under high humidity transformed the cast film into a sponge-like structure, where progesterone took a shape like flake.

Keywords: membrane, morphology, coagulation, evaporation, extraction.

서 론

최근, 약제의 제어방출 및 생체 조직공학을 위한 연구에 생분해성 고분자를 이용하는 연구가 활발히 진행되고 있다. 특히, 젖산 또는 글리콜산을 합성시켜 제조될 수 있는 poly(glycolide) (PGA), poly(lactide) (PLA), poly(d,l-lactide-co-glycolide) (PLGA) 등의 생분해성 고분자는 일반 고분자와는 달리 생체에 무해한 성분으로 분해되어 생체로부터 배출될 수 있는 장점을 지니고 있다. 따라서, 생체에서의 약제 방출을 조절할 수 있는 제어방출용 약제의 제조에 이들 생분해성 고분자를 이용하는 방법이 널리 이용되고 있다.¹

생분해성 고분자에 약제를 함침시킨 고분자 담체는 특정한 약제가 용해된 균일상 또는 약제가 분산되어진 비균일상 용액을 고형화함으로써 만들어질 수 있다.²⁻⁶ 가장 일반적인 고형화 방법 중의 하나는 고분자, 용매 및 약제로 이루어진 균일한 액체 용액으로부터 용매를 증발시키는 것이다. 이러한 공정에서, 만일 고분자가 비정형일 경우, 균일 상의 용액은 용매 감소에 따른 고분자의 유리화를 통해 고형화하게 되며, 이때 고형화된 담체의 형상 및 담체에서의 약제 함침 특성은 고분자와 약제의 열역학적인 관계에 따라 결정된다. 그러나, 담체의 지지층을 형성하는 고분자가 결정성을 지닌다면 고분자의 결정 형성에 의한 고체-액체 상분리 현상이 응고화의 요소로 고려되어야 하며, 고형화되는 고분자 담체의 형상은 더욱 복잡한 특성을 지니게 된다.

한편, 균일한 고분자 용액에 존재하는 용매를 외부로부터의 비용매와 확산을 통해 교환시키는 방법은 또 다른 전형적인 고분자 용액의 고형화 공정으로서 상전환 공정으로 일컬어진다.⁷ 이러한 방법은 고형화 과정에서 고분자 용액의 상분리를 수반하게 되며, 결과적으로 다공성의 구조를 지니는 고분자막을 형성하게 된다. 특히, 1960년대부터 높은 투과도를 지니는 고분자 분리막의 제조 또는 복합막의 얇은 분리층을 지지하는 고분자 지지체의 제조에 이와 같은 상전환을 수반하는 공정이 널리 이용되고 있다.⁸ 이러한 용매와 비용매의 확산을 통한 상전환을 통해 고형화된 막은 일반적으로 막의 내부 구조에 기공성을 지니게 되는데, 이는 용매 증발을 통한 유리화로 형성된 고

분자막에서 나타나는 밀집된 구조의 고분자 형상과 비교되어진다. 한편, 이미 보고된 바와 같이, 무기 fluor를 포함하는 폴리실론 측정막의 제조에서 고형화된 막의 형상 및 충전제인 무기 fluor의 함침 특성은 고분자 제막용액의 고형화 조건에 따라 다양하게 변화하였다.⁹ 이때 무기 fluor는 고분자 및 용매와 열역학적으로 호환성이 없으므로, 충전제인 fluor 함침 특성은 고분자인 폴리실론의 고형화 특성에 의해 결정적으로 좌우되었다.

제어방출 시스템으로 이용될 수 있는 생분해성 고분자막을 제조함에 있어 제막된 용액 필름의 고형화 조건이 막의 형상 및 약제의 함침 특성에 미치는 영향을 연구하기 위해, 담체의 지지체를 형성하는 생분해성 고분자로서 poly(d,l-lactide) (d,l-PLA)를, 그리고 약제로서 프로세스테론을 각각 선택하였다. 프로세스테론은 호르몬의 일종으로서 임신 조절을 위한 조건을 유지하는데 중요한 역할을 하므로, 말과 같은 가축의 건강 조절과 구강용 피임약제의 제조 등에 이용되고 있다.¹⁰ 이러한 약제의 효율적인 투여 결과를 얻기 위해서는, 약제의 반복적인 근육 투여에 의해 야기될 수 있는 절개, 염증 또는 상처 등의 예방을 위해, 한번의 투여로 지속적인 약제 전달을 유지하는 것이 필요하다.

지금까지 프로세스테론을 사용한 제어방출 약제의 제조 및 이의 효율성에 대한 연구가 수행되어 왔으나,¹¹⁻¹³ 전달체계를 최적화하기 위해서는 아직도 많은 연구가 필요하다. 특히, 담체에 충전된 약제의 분포도가 약제의 전달에 미치는 영향에 대한 연구가 절실히 요구되고 있다. 이미 보고된 바와 같이, PLGA를 이용한 프로세스테론 함침 고분자막을 분석한 결과, 고분자 용액의 고형화 경로에 따라 고분자 막의 형상뿐만 아니라 프로세스테론의 함침 특성도 다양하게 나타났다.¹⁴ 본 연구에서는 제어방출용 생분해성 고분자막을 제조함에 있어, 제막 용액의 응고화 과정과 고분자 구조에 충전되는 프로세스테론의 함침 특성과의 상호 관계를 조사하기 위해, d,l-PLA/프로세스테론/용매로 이루어진 혼합물로부터 각기 다른 용매 제거 방법을 적용하고 이에 따라 형성되는 막의 구조에 관한 관계를 분석하여, 담체의 형상과 함침되는 약제의 특성을 이해함으로써, 궁극적으로 제어방출 약제의 최적화에 기여할 수 있는 기초 연구를 수행하였다.

실 험

Poly(d,l-lactide) (d,l-PLA)는 Medisorb 100 DL LowIV로서 Alkermes, (Cincinnati, USA)로부터 구입하였으며, 디메틸포름아마이드 (DMF)와 프로세스테론은 시약급으로 Aldrich Chemical로부터 구입하였다. 용매인 DMF 10.5 mL에 고분자와 프로세스테론을 각각 2 g과 0.5 g을 집어넣어 자석식 교반기를 이용하여 균일한 용액을 만들고, 이를 25 °C와 70% 상대습도에서 유리판 위에 200 μ m 두께로 도포하여 용액 필름을 만들었다.

제작된 용액 필름은 세 가지 각기 다른 방법을 이용하여 고형화되었다. 첫째, 제작된 고분자 용액 필름을 25 °C 오븐에서 진공을 통해 용매를 증발시켜 용액의 고형화가 이루어지도록 하였다. 24시간이 경과한 후에 고형화된 필름을 유리판으로부터 조심스럽게 떼어낸 후 유리를 접했던 부분이 노출되도록 한 후 진공 오븐에 넣어 계속해서 필름에 존재하는 용매를 제거시켰다. 둘째, 비용매에 침지를 통한 고형화는 제작된 용액을 25 °C의 증류수 욕조에 집어넣어 제작 필름 내부의 용매와 욕조에 있는 물과의 상호 교환에 의해 고형화가 이루어지도록 하였다. 욕조에 24시간 침지 후에 고형화된 필름은 진공 오븐으로 옮겨져 막에 존재하는 물이 증발되도록 하였다. 마지막으로 수증기를 통한 제작 용액의 고형화는 제작된 필름을 25 °C, 70% 상대습도를 지나는 조건에 48시간 방치하여 응고화되도록 하였다. 고형화된 필름은 진공 오븐에 저장하여 막 내부에 존재하는 용매가 증발하도록 하였다.

DSC. DSC를 통한 샘플의 열적 특성은 SETARAM Model (DSC92)을 이용하여 측정되었다. 10 mg의 샘플들을 각기 고체막의 중심부에서 떼어내어 분당 10 °C의 속도로 가열시키며 샘플의 열적 성질을 측정하였다. 모든 샘플은 실험에 시험하기에 앞서 4주간 25 °C 오븐에서 진공을 통해 용매 및 물의 제거를 시도하였다. 1차 진공 건조를 마친 샘플의 열적 특성을 분석하고, 샘플이 채워진 막을 3주간 진공을 통해 추가로 건조시키고, 온도를 70 °C로 증가시켜 72시간 진공 건조를 시킨 후 열적 특성을 다시 측정하였다.

SEM. 고형화된 고분자막의 형상은 주사현미경 (Jeol-840 또는 Hitachi S-800)을 사용하여 분석되

었으며, 모든 샘플은 액체 질소를 이용한 심냉조건에서 과단시켜 준비하였고, 시편들은 촬영에 앞서 6 : 4의 비율로 배합된 금과 팔라듐의 합금을 이용하여 도포한 후 측정되었다.

결과 및 고찰

생분해성 고분자를 선택함에 있어, 응고화 과정에서 야기될 수 있는 고분자 결정화의 영향을 배제하고자 비정형인 d,l-PLA를 사용하였다. 결정성에 의한 고형화가 배제되었을 때, 용매에 녹아있는 고분자의 고형화는 크게 두 가지 방법으로 유도될 수 있다. 하나는 용액의 균일 상태를 유지하며 용매의 감소를 즉, 고분자 농도의 증대-통해 용액이 유리화 농도에 도달하여 응고되게 하는 방법이며, 다른 하나는 제작 용액의 내부로 비용매를 주입 또는 첨가시키거나, 용액의 온도를 변화시켜 열역학적 비평형 상태를 유도함으로써 액체-액체 상분리를 통해 용액 필름이 고형화하게 하는 것이다.

본 실험에서는 비정형 d,l-PLA를 사용함으로써 결정화에 의한 고체-액체 상분리를 배제시키는 한편, 등은 상태에서 고형화를 실시하여 열적 변화에 의한 상분리 현상도 제작용액의 고형화 요소에서 배제시켰다. 따라서, 제작된 용액의 응고화는 진공에서 용매 제거를 통한 용액의 유리화 또는 용매와 비용매의 교환에 의한 용매 추출에 의해 이루어지도록 하였다. 비용매 확산을 통해 상분리 과정을 거치며 진행되는 고형화는 두 가지의 다른 경로를 통해 이루어질 수 있다. 하나는 비용매를 포함하는 욕조에 용액을 직접 침지시키는 방법과 다른 하나는 비용매 증기를 포함하는 조건에 방치하는 것이다. 전자가 열역학적으로 비평형 상태에서 진행되는 반면, 후자는 열역학적으로 평형에 가까운 상태에서 상전환이 이루어지게 된다. 이미 발표한 논문에서와 같이, 비용매의 확산을 통해 고형화된 고분자 막의 형상은 용매의 추출 조건에 따라 뚜렷하게 다른 형상을 보여주었다.^{9,14}

약제가 함침된 담체 고분자 막을 제조하기에 앞서, d,l-PLA와 DMF의 두 성분만으로 이루어진 2성분 용액으로부터 고형화된 생분해성 고분자막을 준비하였다. 제작 후 오븐에서 진공을 통해 DMF를 제거시키면 제작 당시의 투명한 형태를 유지하며 고형화되

었다. 그러나, 제막된 용액 필름이 70% 상대습도에 방치되었을 때 DMF를 포함하는 d,l-PLA 용액 (d,l-PLA/DMF : 2 g/10.5 mL)은 약 15분 후 원래 투명했던 용액 필름이 흐린 상태로 변화하였으며, 고형화된 고분자막은 불투명한 형상을 보여주었다. 한편, 제막된 필름을 d,l-PLA에 비용매인 물 욕조에 직접 담갔을 때, 제막 필름은 침지 후 곧바로 흰색을 띠는 고분자막으로 변화하였다. 이러한 불투명 또는 하얀색으로의 변환은 용액 내부에서 상분리 현상이 초래되어 막 내부의 밀도가 균일하지 않음으로써 나타나는 빛의 산란 현상에 의한 것이다. Figure 1에서 보여주는 바와 같이, 이들 d,l-PLA만으로 구성된 막의 형상은 용매 증발을 통해 제조된 막의 치밀한 구조와 함께, 스폰지 형상의 셀 구조를 형성하는 수증기 고형화 막과 큰 손가락 형태의 기공을 지니며 비대칭형 구조를 지니는 물욕조 침지 고형화 막으로 구별될 수 있다.

약제가 포함되어 형성된 막에서, 고형화된 막의 형상은 적용된 용매 제거 방법에 따라 뚜렷하게 다른 형상을 보여준다. 진공 상태에서 용매 증발에 의해 이루어진 막에서 막의 전반적인 형상은 기공 없이 고분자와 약제로 채워진 밀집된 구조를 보여준다 (Figure 2). 약제는 둥근 형태의 형상을 띠며 막 구조 내부에 균일하게 분포되어 있으며, 치밀한 구조를 지니는 고분자에 완전히 둘러싸여 비교적 일정한 크기로 분산되어 있다. 이와는 대조적으로, 대기에 방치되어 수증기의 흡수에 의한 용액의 상분리를 통해 고형화되거나, 비용매인 물욕조에 침지되어 형성된 막에서 약제는 고분자 구조 내에 불균일하게 분포되어 있다 (Figure 3과 4).

수증기에 노출되어 고형화된 경우, 생성된 막은 셀 같은 구조를 지니는 스폰지 형상을 띠고 있는데 (Figure 3), 균일한 셀 구조는 고형화 과정이 열역학적 평형에 가까운 조건에서 진행되었다는 것을 암시하는 것이다. 이러한 구조에서 셀의 형상을 구성하는 기공 부분은, 용액 필름의 고형화 과정에서 액체-액체 상분리를 초래하며 핵을 형성한, 고분자 희박 지역이 성장하여 고착된 부분을 대표한다. 그림에서 보여지듯이 약제는 막의 고분자 지역으로부터 분리되어 박편 형태의 큰 결정성의 형상을 지니며 셀 구조 내부에 집중되어 있음을 보여준다.

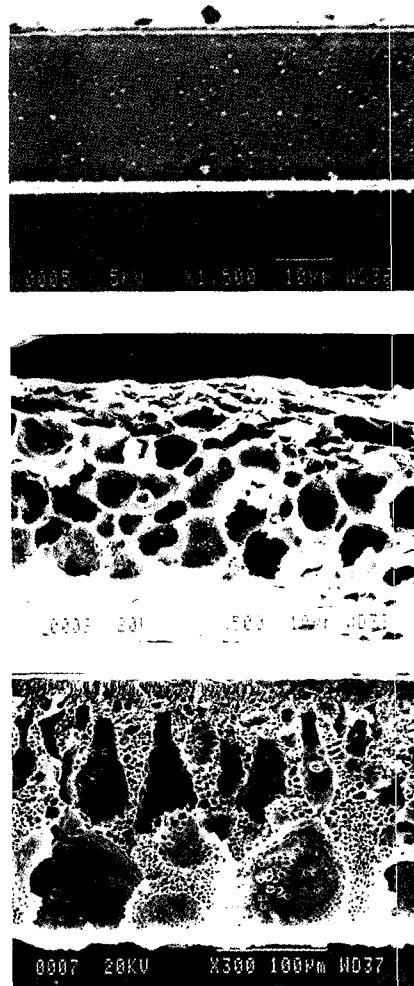


Figure 1. Scanning electron micrographs of cross section of d,l-PLA membranes prepared by solvent evaporation (top), vapor exposure (middle), and immersion precipitation (bottom).

비용매 욕조에 침지되어 제조되었을 경우 (Figure 4), 막의 형상은 표면 부분에서 비교적 밀집된 형상을 보이나, 표면층 하부에서는 커다란 손가락 형태의 기공을 보이는 비대칭형 구조를 지니고 있다. 이러한 구조는 상전환 분리막의 제조에서 일반적으로 보여지는 형상으로서, 제막 용액이 비용매에 침지되어 빠른 응고화가 진행되었을 때 나타나게 된다. 한편, 제막 용액의 표면층에서 상전환 속도가 빠르게 진행된다

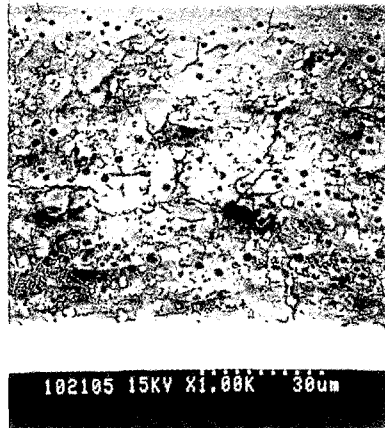


Figure 2. Scanning electron micrograph of cross section of a progesterone-impregnated membrane prepared by solvent evaporation.

할지라도, 제작된 필름 내부에서의 상전환 속도는 용매와 비용매의 혼합에 의해 급격히 감소하면서 열역학적 평형 상태에 접근하게 된다. 따라서 표면층으로부터 멀리 떨어질수록, Figure 4의 하부층에서 보이는 바와 같이 액체-액체 상분리에 의해 일어나는 셀 구조의 형태들이 나타나는 것이 일반적이다.¹⁵ 한편, 고형화된 약제는 고분자 구조로부터 분리되어 존재하며, 표면층 아래의 하부층에 집중되었음을 보여준다.

이러한 고형화 경로에 따른 약제의 함침 특성의 변화는, 제막 용액에 용해되어 있던 약제가 고형화 과정에서의 동역학적인 변화에 각기 다르게 반응하였음을 나타내는 것으로, 다음과 같이 해석될 수 있다. 진공을 통해 제막용액으로부터 용매가 제거되었을 때, d,l-PLA와 프로게스테론은 농도 증가와 함께 DMF에 대한 각각의 용해도 한계에 도달하게 되며 궁극적으로 고형화하게 된다. 고형화하는 동안, 약제가 결정을 형성하며 성장하기 위해서는 d,l-PLA 구조를 뚫고 서로 접근해야 한다. 그러나, 용매 감소로 인한 d,l-PLA 농도 증대로 겔화되어지는 고분자 밀집 부분을 통과하기 어렵게 되므로, 국소적으로 존재하는 약제들은 가능한 한 표면 에너지를 줄이기 위해 둥근 형태의 형태로 침착하게 된다. 이에 반해, 열역

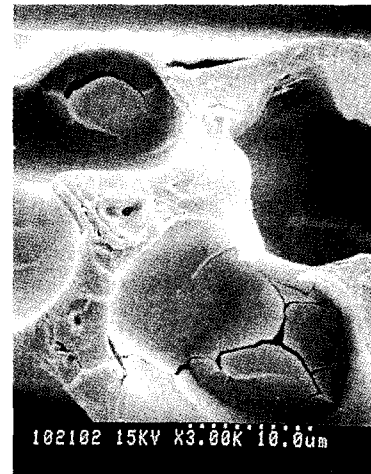
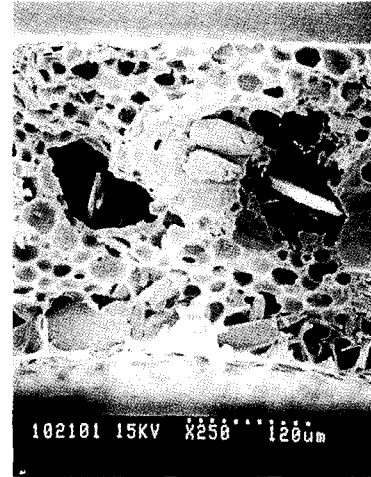


Figure 3. Scanning electron micrographs of cross section (top) and magnified skin region (bottom) of a progesterone-impregnated membrane prepared by vapor exposure.

학적 평형에 가까운 상태에서 수증기의 흡수에 의한 액체-액체 상분리가 일어났을 때, 핵형성을 이루는 d,l-PLA 희박 지역 (polymer-lean phase)과 d,l-PLA 밀집 지역 (polymer-rich phase)은 제막용액 내부에 동역학적인 파동을 일으키면서 고분자 밀집 지역이 유리화할 때까지 성장을 지속하게 된다. 성장 도중 약제는 고분자 밀집 지역으로부터 유리되어 d,l-PLA 희박 지역에 집중되게 된다. 즉, 약제는 고분자 구조로부터 분리되어 고분자 희박 지역을 대표하

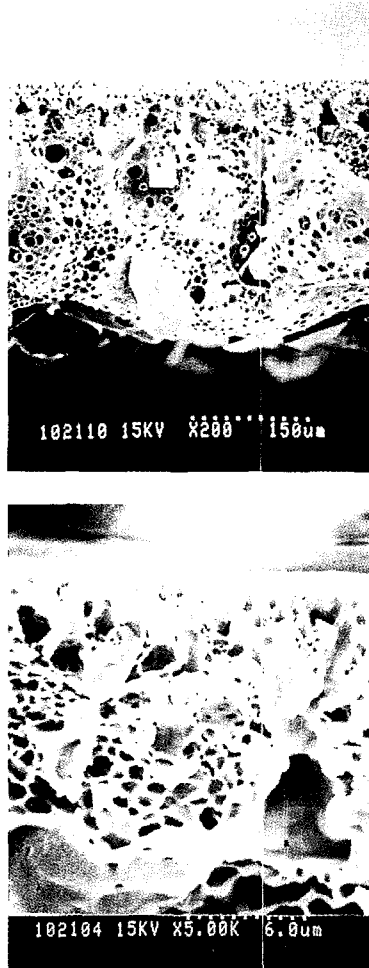


Figure 4. Scanning electron micrographs of cross section (top) and magnified skin region (bottom) of a progesterone-impregnated membrane prepared by immersion precipitation.

는 분산된 셀 같은 기공에 존재하게 된다. 한편, 약제 결정체 중의 일부는 막에 존재하는 d,l-PLA 셀보다 크게 결정화되어 불균일한 막 형태를 이루는 것을 확인할 수 있다 (Figure 3). 이때, 상분리 후 성장 과정에서 고분자 희박 지역에 모이게 되는 약제는 고분자 밀집 지역의 농도가 충분히 상승하여 약제의 결정 성장을 전디게 될 때까지 고분자 밀집 지역을 뚫고 나가며 성장하는 것으로 추측될 수 있다. 이미 보고된 바와 같이, 함침되는 물질이 특정 무기물처럼

고분자 및 용매와 열역학적으로 호환성이 없다면, 액체-액체 상분리를 포함하며 응고화하는 경우, 이들 함침제는 고분자 희박지역에 균일하게 분포하게 된다.⁹ 한편, 물속조에 직접 침지되어 열역학적 비평형 상태에서 고형화된 막은 전형적인 비대칭형 형태를 지니고 있으며, 약제는 결정성 구조를 지니며 분포되어 있다 (Figure 4). 이는 비록 비용매와의 상호 확산에 의해 고형화 과정이 빠르게 진행된다 할지라도 약제들이 용액 내부에서 용이하게 이동하여 결정화할 수 있는 공간이 조성되었음을 보여주는 것이다.

약제와 고분자 구조와의 물리적 연계성을 측정하고자 고형화된 막의 열적 특성을 조사하였다. 일단, 용매에 용해시키지 않은 원료 상태의 d,l-PLA와 프로제스테론을 DSC로 분석하였을 때, d,l-PLA와 프로제스테론은 약 61 °C와 133 °C에서 각각 유리전이온도와 용해점을 나타내었다. Figure 5에서 보여지는 바와 같이, 약제의 함침 없이 고분자와 용매로 구성된 2액 용액으로부터 형성된 막을 DSC를 통해 분석한 결과, 제조된 막들 사이에 뚜렷하게 나타나는 차이점은 발견되지 않았다. 그러나, 진공에 의해 형성된 막의 흡열 특성은 원료 고분자와 비교해 상대적으로 유리전이온도가 낮은 온도에서 나타나며 넓게 분포되는 것을 알 수 있다 (Figure 5d). 이러한 현상은, 오랜 동안 진공에도 불구하고 여전히 DMF가 제막 필름 내부에 존재하여, 유리전이온도 강하가 초래되었음을 의미한다.

용매에 용해되지 않은 원료의 d,l-PLA 및 약제를 제막용액에서의 조성 비율로 직접 샘플 홀더에 집어 넣어 열적 반응도를 측정된 결과는 Figure 6(a)에 보여진다. 샘플에 존재하는 프로제스테론의 양 (2 mg)이 d,l-PLA 양 (8 mg)보다 훨씬 적지만 약제의 흡열 특성은 고분자보다 훨씬 뚜렷하게 나타난다. 이러한 결과로부터, 만일 프로제스테론이 d,l-PLA 막에 있는 고분자 매체로부터 분리되어 막 내부에 고르게 분포되어 있다면 그 분리된 약제를 포함하는 막의 열적 특성은 이러한 특성과 유사하게 나타나리란 것을 예측할 수 있다. 따라서, 약제를 포함하며 제조된 막들의 열적 특성은 이 그래프와 비교 분석되었다.

프로제스테론이 함침된 막에서 d,l-PLA의 유리전이온도와 프로제스테론의 용해 특성은 고형화 경로에

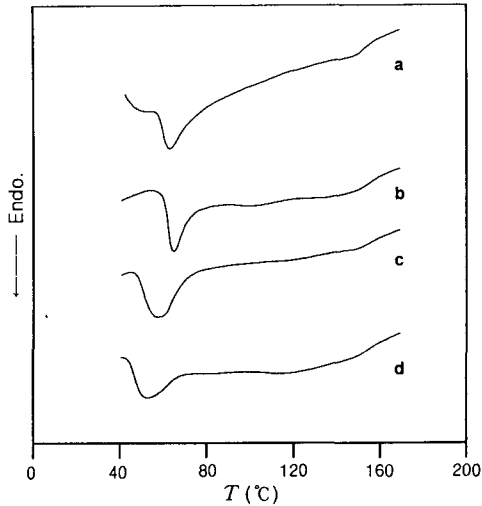


Figure 5. DSC thermograms of raw d,l-PLA (a) and membranes without progesterone; membranes are prepared by immersion precipitation (b), vapor exposure (c), and solvent evaporation (d).

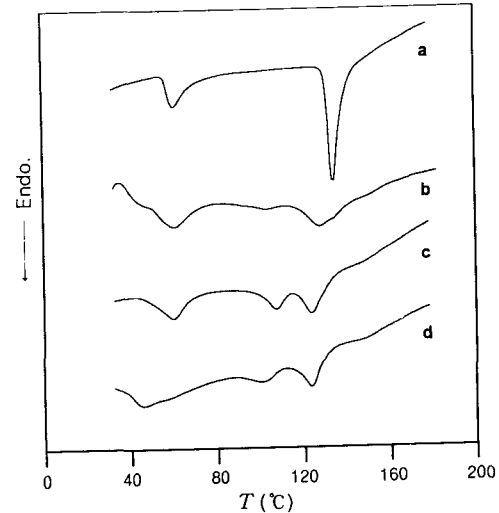


Figure 6. DSC thermograms of a sample loaded with d,l-PLA/progesterone (8 mg/2 mg) (a) and progesterone-impregnated membranes; membranes are prepared by immersion precipitation (b), vapor exposure (c), and solvent evaporation (d). The membrane samples were dried by vacuuming for 4 weeks.

따라 약간씩 차이를 나타내었다. 진공에 의해 형성된 막의 경우 (Figure 6d), 여전히 d,l-PLA의 유리전이온도 강하 현상 (47 °C)이 확인되며 함침 약제인 프로세스테론의 용해점 (125 °C) 역시 온도 강하 특성을 보여주었다. 이는 막에 함침되어진 약제가 둘러싸고 있는 d,l-PLA 고분자와 강한 반응성을 지니거나 막 내부에 남아있는 DMF와 반응에 의한 것으로 분석된다. 한편, 수증기에 노출되어 형성된 막의 경우 (Figure 6c), 원료 d,l-PLA와 거의 동일한 유리전이온도 (60 °C)에서 비교적 뚜렷한 피크를 보여주었으며, 125 °C 부근에서의 프로세스테론 용융과 함께 약 107 °C 부근에서의 흡열 피크가 감지되었다. 이는 DMF와 함께 핵 형성을 통해 고분자 밀집 지역에 존재하던 물이 완전하게 제거되지 못한 영향과 함께 프로세스테론의 결정화 과정에서 프로세스테론과 고분자 구조와의 반응의 다양성에 의해 야기된 것으로 추측된다. 한편, 물욕조에 침지되어 형성된 막의 특성을 살펴보면 (Figure 6b), 비교적 뚜렷한 d,l-PLA의 유리전이온도 특성과 함께 다른 고형화 경로에 의해 제조된 막에 비해 프로세스테론의 용융점이 높은 온도 (127-133 °C)에서 나타나며 넓은 피크를 보여준다. 이는 침지 특성상 다른 고형화 방법에 비

해 상대적으로 DMF의 추출이 활발하여 용매에 의한 온도 강하 현상은 감소할 것이므로, d,l-PLA 구조로부터 분리되지 않은 프로세스테론의 일부가 용융 과정에서 고분자의 영향을 받은 것으로 분석된다. 즉, 제막 용액의 표면 가까이 존재하는 약제는 용매와 비용매의 초기 교환 과정에서 일어나는 동적인 과정에 대응할 충분한 시간을 지니지 못하여 약제가 d,l-PLA 고분자들과 함께 침전될 것이며, 하부층에 존재하는 약제는 열역학적 평형에 가까운 상태에서 고형화되어 고분자 구조로부터 분리될 것이다. 즉, 용해된 프로세스테론은 고형화 과정에서 다양한 속도로 결정화하는 것으로 예측될 수 있다.

물과 용매의 영향이 무시될 수 있을 정도로 건조시킨 후 열적 특성을 측정하였을 때, 고형화 경로에 따른 프로세스테론의 열적 특성의 변화가 더욱 뚜렷이 나타난다. 즉, 진공 증발을 통해 응고화된 막에서 균일한 결정화 과정에 의해 고형화된 약제와 고분자 담체는 서로 밀착되어 존재함으로써 비교적 균일한 약제의 용융 피크를 보여준다 (Figure 7c). 한편, 물욕조에 침지되어진 경우는 비교적 넓은 피크의 프로세스테론 용융 특성을 보여주며 (Figure 7a), 수증기에

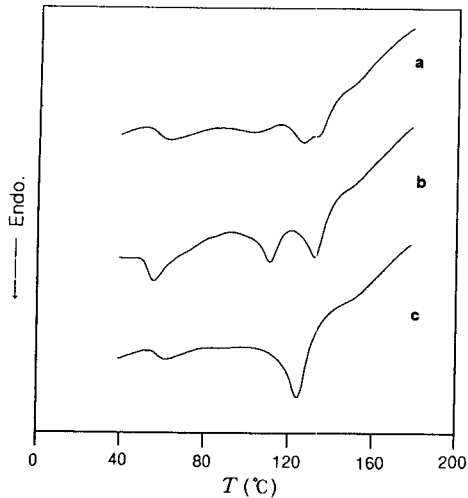


Figure 7. DSC thermograms of progesterone-impregnated membranes; membranes are prepared by immersion precipitation (a), vapor exposure (b), and solvent evaporation (c). The membrane samples were dried in vacuum for 7 weeks at 25 °C and, then, 3 days at 70 °C.

의해 결정화된 약제는 결정화 과정에서 약제와 고분자와의 상호 작용의 다양성이 약제 용점의 비균일성과 연계된 것으로 보인다 (Figure 7b).

위의 결과를 정리하면, 고분자 용액의 응고화를 통해 제조된 막에서, 프로세스테론의 함침 특성은 제막 용액의 용매 제거 공정에 따라 크게 영향을 받는다. 제막 용액의 빠른 침지를 유도하는 용매 추출 방법은 진공을 통한 고형화 방법에 비해 형성된 담체 내부에 잔존 용매의 양을 줄일 수 있는 장점이 있으나, 약제의 균일한 분포를 유도하는 진공 용매 제거 방법에 비해 상대적으로 불균일한 약제의 함침 분포를 초래하는 단점을 보여준다. 이러한 함침 특성의 변화는 제막용액의 고형화 과정에서 일어나는 상분리 현상에 기인한다. 따라서, 제막 용액의 고형화를 위해 용매 추출 방법을 적용할 경우, 담체에 형성되는 기공과 함께 약제의 물리적 성질의 변화를 주의 깊게 살펴야 한다. 또한, 제조된 막에서의 뚜렷하게 구별되는 약제의 함침 특성은 용매 추출에 의해 제조된 막에서 약제의 방출이 단순히 시간의 함수가 아님을 예상할 수 있다. 즉, 전반적인 막의 형상은, 제어방출 약제의 방출 특성을 분석함에 있어, 고분자 담체에 존재하는

약제의 양뿐만 아니라 담체 내에서의 약제 함침 특성도 고려되어야 함을 보여준다.

결 론

d,l-PLA 제어방출용 막에 함침되는 프로세스테론은 균일한 제막용액의 용매 제거 방법에 따라 약제의 형상, 분포 및 담체와의 반응도 등이 영향을 받는다. d,l-PLA 제막용액의 고형화가 비용매 침지를 통해 급속한 고분자 응고에 의해 이루어질 경우, 용매가 완벽에 가깝게 제거될 수 있는 장점이 있으나, 제막 용액에 용해되어 있던 약제는 형성된 막의 내부에 불균일하게 분포된다. 또한, 이러한 불균일한 프로세스테론의 함침 특성은 용융점에서의 열적 피크를 넓게 하는 결과를 초래하였다. 수증기에 노출되어 형성된 막에서 약제는 d,l-PLA 매체로부터 완전히 분리되어 막 내부에 있는 기공에 집중적으로 존재하며, 결정화된 약제는 뚜렷한 용해도를 보이는 열적 특성을 지닌다. 한편, 진공에 의한 용매의 제거는 약제와 고분자가 서로 밀착하여 고르게 분포되어 있는 막을 형성하였다. 그러나, 용매가 완전히 제거되지 않아 고분자의 유리전이온도 강도가 뚜렷하게 나타났다.

결과적으로, 함침되는 물질이 결정성을 지닐 경우, 고형화 경로 및 동역학적인 변화에 따라 변하는 결정성의 변화가 함침 특성에 지대한 영향을 미치는 것으로 확인되었다.

참 고 문 헌

1. R. Langer, *Science*, **249**, 1527 (1990).
2. H. M. Creque, R. Langer, and J. Folkman, *Diabetes*, **29**, 37 (1980).
3. R. Bawa, R. A. Siegel, B. Marasca, M. Karel, and R. Langer, *J. Controlled Release*, **1**, 259 (1985).
4. P. van de Witte, H. Esselbrugge, P. J. Dijkstra, J. W. A. van den Berg, and J. Feijen, *J. Membrane Sci.*, **113**, 223 (1996).
5. A. Shenderova, T. G. Burke, and S. P. Schwendeman, *Pharm. Res.*, **14**(10), 1406 (1997).
6. H. Jeffery, S. S. Davis, and D. T. O'Hagan, *Int. J. Pharma.*, **77**, 169 (1991).
7. R. E. Kesting, "Synthetic Polymeric Membranes", Mc-

응고화 경로가 고분자막 및 합침 약제 형상 변화에 미치는 영향의 분석

- Graw Hill, New York, 1971.
8. S. Sourirajan, "Reverse Osmosis", Academic Press, New York, 1970.
 9. M. J. Han, S. T. Nam, S. K. Lee, H. S. Choi, and Y. T. Park, *Polymer(Korea)*, **21**, 410 (1997).
 10. P. K. Gupta, R. C. Metha, R. H. Douglas, and P. P. DeLuca, *Pharm. Res.*, **9**(11), 1502 (1992).
 11. S. Izumikawa, S. Yoshioka, Y. Aso, and Y. Takeda, *J. Controlled Release*, **15**, 133 (1991).
 12. J. P. Benoit, F. Courteille, and C. Thies, *Int. J. Pharm.*, **29**, 95 (1986).
 13. Y. Aso, S. Yoshioka, A. Li Wan Po, and T. Terao, *J. Controlled Release*, **31**, 33 (1994).
 14. M. J. Han, *J. Appl. Polym. Sci.*, **75**, 60 (2000).
 15. M. J. Han and D. Bhattacharyya, *J. Membrane Sci.*, **98**, 191 (1995).