

에리트로마이신을 함유한 생분해성 폴리카프로락톤/ 폴리(에틸렌 옥사이드) 마이크로캡슐의 제조 및 특성

박수진[†], 김승학, 이재락, 이해방, 홍성권*
한국화학연구원 화학소재연구부, *충남대학교 고분자공학과
(2002년 12월 26일 접수, 2003년 9월 3일 채택)

Preparation and Characterization of Biodegradable Poly(ϵ -caprolactone)/ Poly(ethylene oxide) Microcapsules Containing Erythromycin

Soo-Jin Park[†], Seung-Hak Kim, Jae-Rock Lee,
Hai Bang Lee, and Sung-Kwon Hong*

Advanced Materials Division, Korea Research Institute of Chemical Technology,
P.O. BOX 107, Yusong, Daejeon 305-600, Korea

*Polymer Science and Engineering, Chungnam National University,
220 Gung-dong, Yuseong-gu, Yuseong, Daejeon 305-764, Korea

[†]e-mail : psjin@kRICT.re.kr

(Received December 26, 2002; accepted September 3, 2003)

초록 : 액중건조법을 사용하여 PCL/PEO 마이크로캡슐을 제조하여 형태적 분석 및 제조 조건에 따른 특성을 살펴보고 거동을 통하여 약물 전달 체계로서의 가능성을 고찰하였다. 유화제의 종류 및 농도 그리고 교반 속도에 따른 마이크로캡슐의 입경과 형태의 변화에 대하여 광학 현미경과 SEM을 사용하여 관찰하였다. 또한 접촉각 측정을 통해 PCL/PEO와 약물간의 계면에서의 부착일을 살펴보았으며, 방출 거동을 알아보기 위해 UV/vis. 흡광 광도법으로 흡광도를 측정 하여 용출된 약물의 양을 정량하였다. 그 결과, 마이크로캡슐의 평균 입경이 170 nm~68 μ m인 구형의 형태를 나타내었으며, PEO의 함량이 증가함에 따라 친수성기가 증가하여 물에 대한 부착일이 증가함을 알 수 있었다. 또한 약물 방출 실험을 통하여 PEO의 함량을 높게 하고 교반 속도를 빠르게 하여 제조한 마이크로캡슐의 약물 방출이 상당히 빠름을 알 수 있었다. 이는 PEO의 함량이 증가함에 따라 친수성기가 증가하고 계면력이 증가하기 때문이라 사료된다.

ABSTRACT : The purposes of this work were the producing of a biodegradable poly(ϵ -caprolactone) (PCL) / poly(ethylene oxide) (PEO) microcapsule and the analyzing of form and features for the manufacturing conditions which could be observed in a prospective drug delivery systems through drug release. The effects of emulsifier, emulsifier concentration, and stirring rate for the diameter and form of the microcapsules were observed using image analyzer and scanning electron microscope. The role of interfacial adhesion between PCL/PEO and drug was determined by contact angle measurements, and the drug release test of the microcapsules was characterized by UV/vis. spectra. As a result, the microcapsules were made in spherical forms with a mean particle size of 170 nm~68 μ m. And the work of adhesion between water and PCL/PEO increased with increasing the content of PEO, probably due to the increased the hydrophilicity. It was also found that the drug release rate from the microcapsules significantly increased with increasing the content of PEO, which could be also attributed to the increasing of the hydrophilic groups or the degree of adhesion force at interfaces.

Keywords : microcapsule, poly(ϵ -caprolactone), poly(ethylene oxide), drug release, work of adhesion.

1. 서론

마이크로캡슐화 (microencapsulation)는 기능성 물질을 오

랜 기간동안 외부로 방출을 하거나 외부의 환경으로부터 보호를 하는 고분자의 광범위한 적용중의 하나로 복사지, 액정, 접착제, 화장품, 농약, 제약, 그리고 의약 등

의 전반에 걸쳐 다양한 분야에서의 응용 및 연구가 활발히 이루어지고 있다.¹⁻⁵

지난 20여년간, 다양한 합성 고분자들의 포유동물 내에서의 분해에 대한 연구가 보고되어지고 있는데, 이러한 고분자들의 분해산물은 신진대사나 신장의 여과에 의해 제거될 수 있다.⁶ 이와 같이 단순한 화학 반응 또는 효소의 작용에 의해 생활환경으로부터 분해되는 고분자들은 생분해성 고분자라고 한다.⁷

PLA (poly(lactic acid)), PLGA (poly(lactic-co-glycolic acid)) 그리고 PCL (poly(ϵ -caprolactone))과 같은 생분해성 폴리에스테르는 뛰어난 생체적합성 물질로 약물 전달 등에 폭넓게 연구되어지고 있는데, 이러한 고분자는 약물의 확산을 조절하는 매트릭스로서의 기능을 하고, 고분자의 수화작용 (hydration)과 분해에 의한 거동을 예측할 수 있으며, 속도를 조절할 수 있기 때문에 많은 관심을 끌고 있다.^{8,9}

마이크로캡슐 제조 방법에는 액중건조법,¹⁰ 상분리법,¹¹ 그리고 액중분할법 등이¹² 있으며 보편적으로, 액중건조법이 가장 널리 이용되고 있다. 액중건조법은 벽재 (wall material)로 쓰일 고분자를 용매에 용해시킨 후 심물질 (core material)이 되는 용액이나 고체를 분산시키고 이 용매와 섞이지 않는 분산매를 과량 첨가하여 처음의 용매를 제거한 후 고분자를 심물질의 계면에 석출시키는 방법이다.¹³⁻¹⁶

마이크로캡슐의 제조는 유화제의 농도, 분산매의 양, 교반 속도, 교반 시간 등에 의해 영향을 받는데, 유화제의 농도가 높을 경우는 캡슐의 분산성이 우수하고 안정된 형태를 나타내고, 분산매의 양은 고분자를 용해하는데 사용한 용액의 양보다 4~20배가 적당하다고 알려져 있다.¹⁷

본 연구에 사용된 PCL은 -60 °C의 유리 전이 온도와 60 °C의 녹는점을 갖는 결정성 지방족 폴리에스테르로 유연한 분자 구조를 가지고 있고, 효소에 의해 가수분해되어지며 독성이 없어 약물 전달용에 많이 응용되어지고 있다.¹⁸ 그리고 PCL은 낮은 유리 전이 온도 때문에 무정형 상일 때 체온에서 높은 분자량의 변화를 나타낸다. 또한 높은 결정성과 소수성으로 인하여 *in vivo*에서의 분해되는 시간이 대단히 길고 때로는 2년이 넘는 분해기간을 갖는 경우도 있다. 이와 같은 분해기간을 단축시키기 위하여 PCL과 다른 고분자를 블렌딩하거나 공중합하는 연구가 이루어지고 있다.¹⁹

PEO [폴리(에틸렌 옥사이드)]는 수년동안 제약산업에서 사용되어지고 있고 뛰어난 생체적합성을 가지고 있으며, 이러한 성질로 인하여 몇몇의 연구가들에 의해 잠재적인 생체 재료로서 고려되어지고 있다.^{20,21} 또한 인

체내 이식된 외부 물질이 혈액과 접촉하게 되면 수분 이내에 혈액내에 존재하는 단백질이 외부 물질 표면에 강하게 흡착하게 되고, 이에 따라 혈소판 점착 및 활성화 등 복잡한 반응 메커니즘을 통해 혈액이 물질 표면에 응고하게 되는데, 이러한 단백질의 흡착을 가급적이면 대부분 억제시켜줄 수 있는 표면이 적합한데 PEO의 단백질 흡착 억제 효과가 친수성 고분자들 중에서 가장 큰 것으로 알려져 있다.^{22,23}

따라서, 본 연구에서는 생분해성 고분자를 이용한 마이크로캡슐에 대한 연구 중 뛰어난 생체적합성에도 불구하고 높은 결정성과 소수성으로 인해 분해가 느린 결점과 입자간 심한 유착 등으로 제조상 어려움을 지니고 있는 생분해성 PCL을 이용하여 액중건조법으로 약물을 함유한 마이크로캡슐을 제조하고 제조 조건에 따른 특성을 알아보고 PEO와의 블렌딩을 통한 친수성기의 도입으로 PCL의 단점을 개선하고 약물 방출 특성을 통해 약물 전달용으로서의 가능성을 살펴보고자 한다.

2. 실험

시약 및 재료. 본 연구에 사용한 벽재 고분자는 poly(ϵ -caprolactone) (PCL, M_n : 80000, m.p.: 60 °C, d: 1.145, Aldrich Co.)와 폴리(에틸렌 옥사이드) (PEO, M_n : 200000, m.p.: 65 °C, Aldrich Co.)로서 실험에 앞서 수분을 제거하였으며, PCL/ PEO의 용매는 메틸렌 클로라이드 (Junsei Co.)를 사용하였다. 또한 유화제로 폴리(비닐 알코올), Span 80, 그리고 젤라틴을 사용하였고, 심물질로 사용된 약물

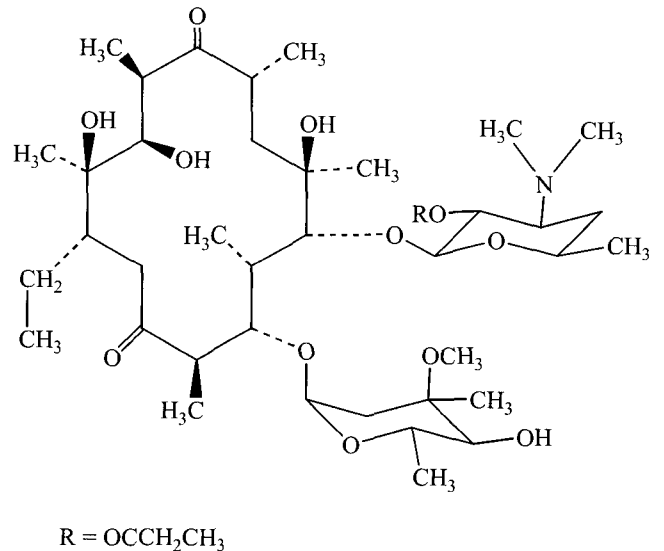


Figure 1. Structure of 14-atom macrolide (erythromycin estolate).

은 Figure 1에 나타낸 바와 같이 macrolide계 항생제인 erythromycin estolate를 (주)신풍제약에서 공급받았다.

PCL/PEO 마이크로캡슐의 제조. 여러가지 조건에 따른 마이크로캡슐의 제조에 미치는 영향을 알아보기 위하여 PCL과 PEO 40 wt%를 블렌드하고 2 g의 PCL/PEO 블렌드를 CH₂Cl₂ 20 mL에 용해시킨 다음 이 용액에 분말형태의 약물 0.5 g을 넣어 용해시킨 후 1~6% 농도의 유화제 200 mL에 첨가하여 3000 rpm의 속도로 4시간 동안 40 °C에서 교반시켜 CH₂Cl₂을 완전히 증발시켜 여과하고 건조하여 PCL/PEO 마이크로캡슐을 제조하였다. 이때 유화제의 종류에 대한 영향을 살펴보기 위하여 유화제로 폴리(비닐 알코올), Span 80, 그리고 젤라틴을 이용하여 제조하고 비교 분석하였고, 유화제의 농도에 대한 영향을 고찰하기 위하여 1~6% 농도의 젤라틴 수용액을 유화제로 사용하여 그 영향을 살펴보았다. 또한 교반 속도에 대한 영향을 살펴보기 위하여 1000, 3000, 그리고 11000 rpm으로 젤라틴 5% 수용액을 사용하여 마이크로캡슐을 제조하였다.

제조된 마이크로캡슐의 형태 및 평균입경을 알아보기 위하여 SEM과 광학 현미경을 사용하였다. 이때 평균 입경을 측정하기 위하여 Sigma scan pro 5.0을 사용하였다.

벽재와 심물질간의 계면 특성. 물질의 표면에서 차지하는 방울과 동적퍼짐 사이에서 형성된 접촉각은 물질의 소수성 또는 친수성과 관계가 되어지고, 고분자의 표면 특성 중 표면 에너지는 표면장력을 알고 있는 용매와 고분자간의 접촉각을 측정함으로써 얻을 수 있는데, 본 연구에서는 PCL/PEO, 약물 그리고 PCL/PEO+약물 (2:1)의 표면 자유 에너지를 알아보기 위하여 Sessile drop 방법 (SEO 300 A)을 사용하여 20±1 °C의 온도 조건에서 측정하였다.^{24,25} 접촉각 측정은 임계 표면 장력을 측정하기 위하여 젖음액을 떨어뜨린 후 형성된 각을 5초 이내에 측정하였다.²⁶ 본 연구의 접촉각 측정을 위

Table 1. Surface Free Energy (γ_L), London Dispersive (γ_L^L) and Specific (γ_L^{SP}) Components of Wetting Liquids (subscript: L), Measured at 20 °C

| wetting liquids | γ_L [mJ·m ⁻²] | γ_L^L [mJ·m ⁻²] | γ_L^{SP} [mJ·m ⁻²] |
|-----------------|----------------------------------|------------------------------------|---------------------------------------|
| water | 72.8 | 21.8 | 51 |
| diiodomethane | 50.42 | 50.42 | 0.38±0 |

하여 사용된 젖음액으로는 증류수와 다이아이오도메탄 두 가지를 사용하였으며, 시편은 유압프레스를 이용하여 각각의 재료를 녹는점 이상의 온도로 가열을 하고 압력을 주어 필름 형태로 제조하였고, 각 시편에 대하여 10번 이상 접촉각을 측정하여 그 평균값을 취하였고, 이를 이용하여 PCL/PEO, 약물 그리고 PCL/PEO+약물의 표면 에너지를 측정하였다. Table 1에 사용된 젖음액에 대한 표면 장력과 각각의 성분들의 값을 나타내었다.

PCL/PEO 마이크로캡슐의 특성 측정. PCL/PEO에서 PEO의 비율을 0~50 wt%로 변화시켜 블렌드하고 2 g의 PCL/PEO 블렌드를 CH₂Cl₂ 20 mL에 용해시키고 이 용액에 분말 형태의 약물 0.5 g을 넣어 용해시킨 후 5% 젤라틴 수용액 200 mL에 첨가하여 11000 rpm의 속도로 4시간 동안 40 °C에서 교반시켜 CH₂Cl₂을 완전히 증발시켜 여과하고 건조하여 특성을 측정하기 위한 마이크로캡슐을 제조하였다. 제조된 PCL/PEO 마이크로캡슐의 약물 방출 거동을 관찰하기 위해서 10 mL 에틸 알코올에 0.1 g의 마이크로캡슐을 넣고, N₂ 가스를 1~2분간 주입하여 용존 산소를 제거한 다음, 37 °C로 조절된 항온조에 정치하였다. 시간에 따라 용액을 채취하여 UV/Vis. (Scin Co. UV S2100) 흡광 광도법으로 약물의 발색 피크인 280 nm에서 흡광도를 측정하고 용출된 약물의 양을 정량하여 특성을 시험하였다. 그리고 PEO 40 wt%를 사용하여 위와 같은 방법으로 교반 속도만을 1000, 3000, 그리고 11000 rpm으로 다르게 하여 제조한 마이크로캡슐에 대하여 특성을 살펴보았다.

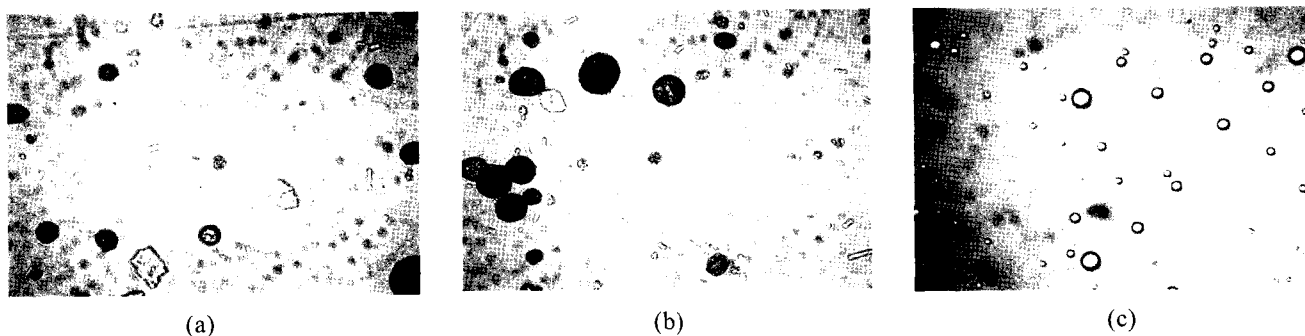


Figure 2. Image analyzer photographs of microcapsules prepared with different kinds of emulsifier (PEO 40 wt%, 3000 rpm, 5% concentration of emulsifiers); (a) PVA, (b) span80, and (c) gelatin.

3. 결과 및 토론

유화제의 종류에 따른 영향. 여러 종류의 유화제 폴리(비닐 알코올), Span 80, 그리고 젤라틴을 사용하여 제조한 마이크로캡슐의 광학 현미경의 사진을 Figure 2에 나타내었다. 이때 유화제의 농도는 5%로 동일하게 사용하였고 PEO를 40 wt%로 블렌드한 고분자를 사용하였으며 교반 속도는 3000 rpm으로 고정하였다. 폴리(비닐 알코올)은 입자가 대체로 작고 마이크로캡슐의 생성률이 다른 유화제에 비해서 적었으며, Span 80은 유화상에서 효과적으로 분산되지만 표면 모양이 매끄럽지 않았으며, 젤라틴은 비교적 작고 균일한 입자를 생성하였다.

Figure 3은 유화제의 종류에 따른 평균 입자의 크기를 나타낸 것으로서 폴리(비닐 알코올)은 전반적으로 입자가 작은 마이크로캡슐이 제조되었지만 마이크로캡슐의 생성률이 작게 나타났고, Span 80은 입자 분포가 균일하지 않았으며, 젤라틴의 경우는 입체적 안정제 역할로 인하여 입자의 크기가 작게 나타났다.

유화제의 농도에 따른 영향. 보고된 바에 따르면 PCL은 낮은 융점과 유리 전이 온도를 가지는 생분해성 고분자로서 마이크로캡슐 제조에 있어서 유화제 농도에 큰 영향을 받는 것으로 알려져 있다.²⁷ Figure 4는 교반

속도 3000 rpm, PEO 40 wt%로 일정하게 하고 농도를 1%~6%로 변화시킨 젤라틴 수용액을 유화제로 사용하여 제조한 PCL/PEO 마이크로캡슐을 광학 현미경으로 관찰한 것이다. 우선 유화제의 농도에 따라 제조된 마이크로캡슐의 형태 변화는 다음과 같이 1% 농도의 유화제를 사용하였을 때는 일그러진 형태와 입자들 간의 유착으로 인한 덩어리들이 관찰되었고, 2%일 때는 캡

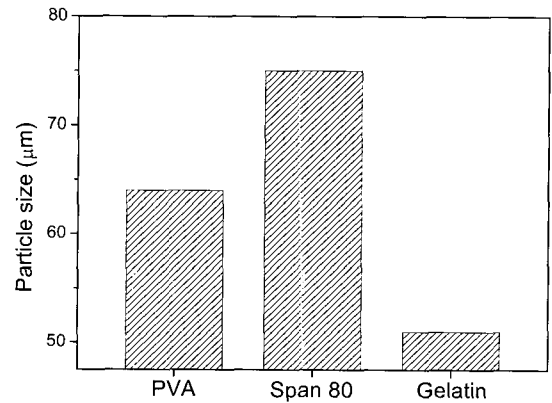


Figure 3. The average size of microcapsules prepared with different kinds of emulsifier (PEO 40 wt%, 3000 rpm, 5% concentration of emulsifiers).

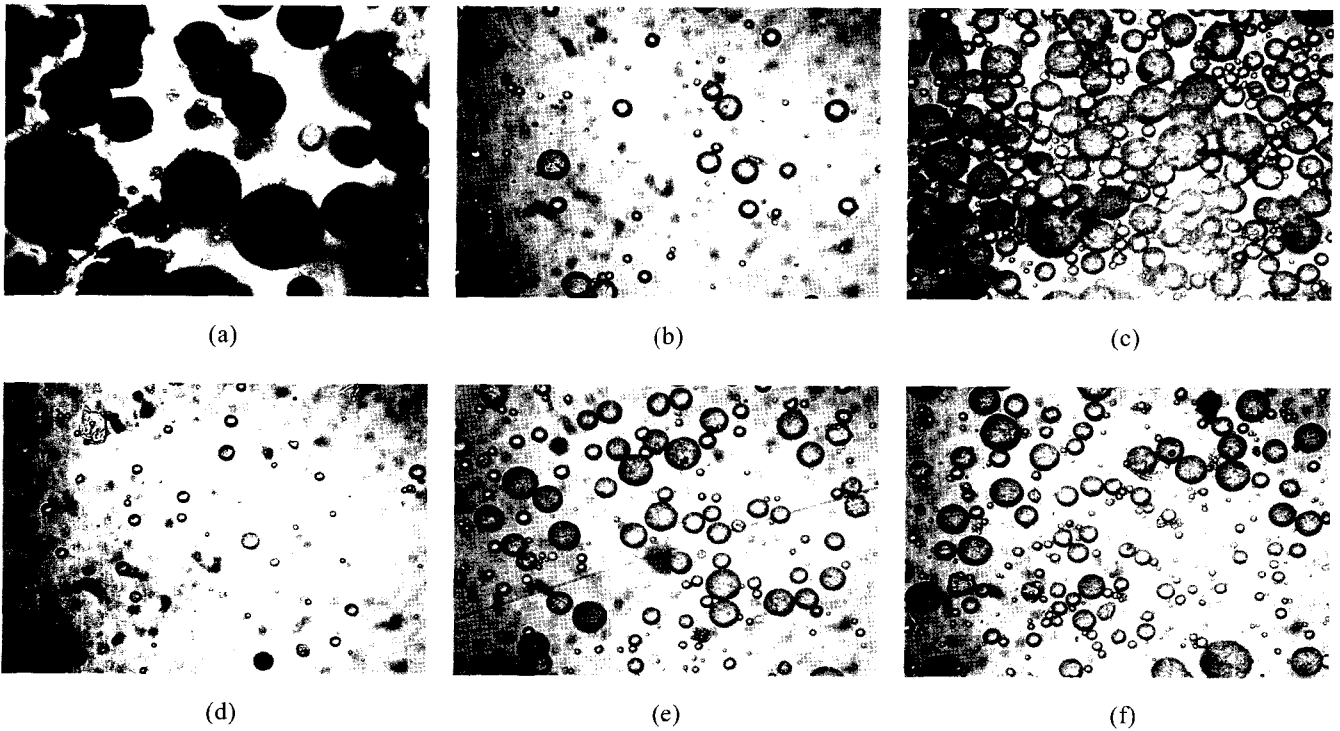


Figure 4. Image analyzer photographs of microcapsules prepared with different concentrations of emulsifier ((PEO 40 wt%, 3000 rpm); (a) 1%, (b) 2%, (c) 3%, (d) 4%, (e) 5%, and (f) 6% gelatin).

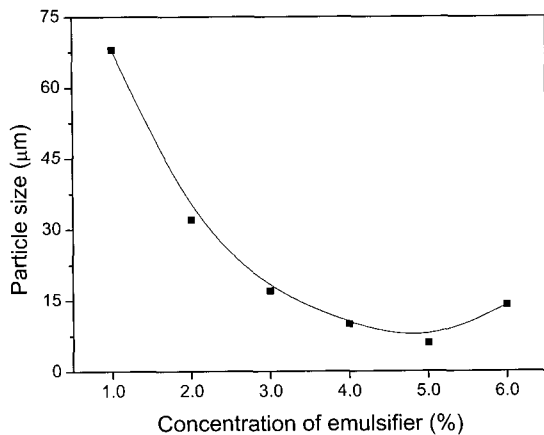
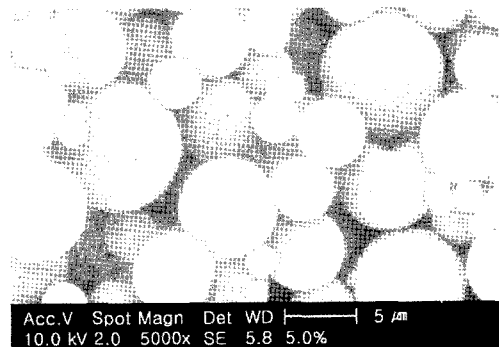


Figure 5. The average size of microcapsules prepared with different concentrations of emulsifier ((PEO 40 wt%, 3000 rpm, gelatin solution).

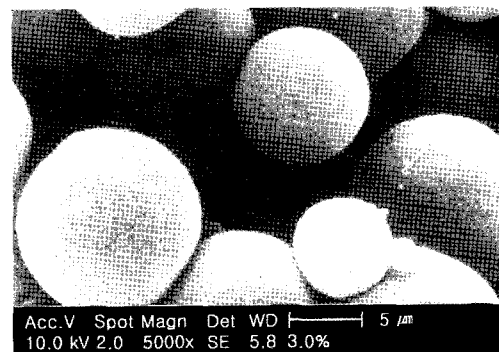
술이 완성되지 않은 형태 및 균일하지 않은 입자의 크기를 나타내었으며, 3~6%로 제조했을 때는 명확한 구형의 모습이 관찰되었고 또한 입자가 비교적 고르게 분포되어 있음을 알 수 있었다.

Figure 5는 유화제의 농도에 따라 제조된 마이크로캡슐의 평균 크기를 나타낸 것으로서 1% 농도의 젤라틴 수용액으로 제조했을 경우 약 68 μm의 평균 크기를 나타내었고, 2, 3, 4, 그리고 5% 일 때는 제조된 마이크로캡슐의 평균 크기는 각각 32, 17, 10, 그리고 6 μm이었으며 이들의 SEM 사진을 Figure 6에 나타내었다. 그러나, 6%의 유화제를 사용하였을 때는 14 μm의 평균 크기로 4와 5%의 유화제로 제조하였을 경우보다 더 큰 평균 입경을 나타내었다. 일반적으로 유화제는 유기상을 효과적으로 분산시키고, 분산된 입자에 안정성을 부여하기 위하여 사용한다. 따라서 유화제의 농도가 높을수록 마이크로캡슐이 작게 제조되고 안정된 형태를 유지하나 일정 농도 이상에서는 오히려 캡슐의 주위에 유화제가 묻쳐지는 현상의 발생으로 인하여 분산성의 역효과를 나타내어 입자간의 유착이 일어나 매우 불균일한 구형을 형성하는 경우가 있다. 유화제의 농도가 1~5%로 증가함에 따라 마이크로캡슐의 평균 크기가 작아지는 것은 젤라틴 입자간의 척력에 의해 입자간의 회합 억제하는 효과 때문에 평균 크기가 작아졌으며, 6%의 농도로 제조한 마이크로캡슐의 평균 크기가 다시 증가한 것은 분산성의 역효과가 나타났기 때문으로 사료된다.

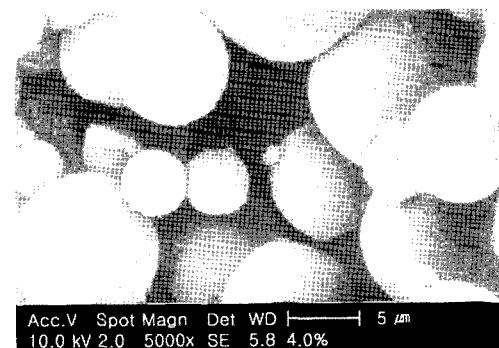
교반 속도에 대한 영향. 교반 속도에 대한 영향을 살펴 보기 위하여 5% 농도의 젤라틴 수용액을 유화제로 사용하여 4시간 동안 교반 속도를 1000, 3000, 그리고 11000



(a)



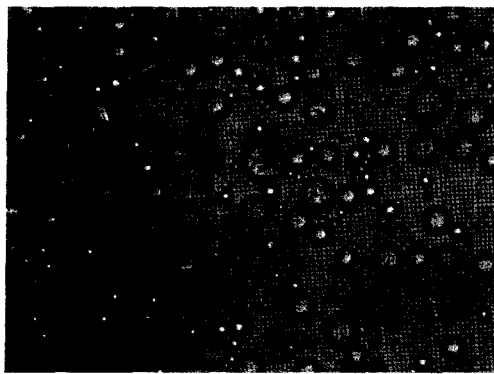
(b)



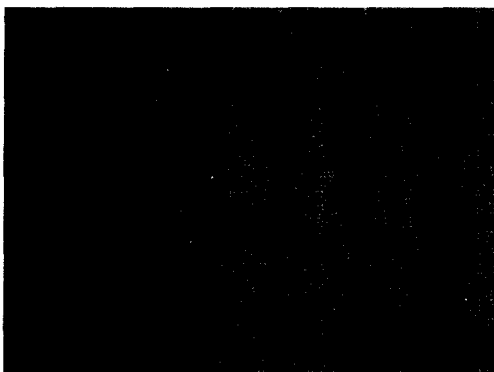
(c)

Figure 6. SEM photographs of microcapsules (PEO 40 wt%, 3000 rpm, gelatin solution); (a) 3%, (b) 4%, and (c) 5%.

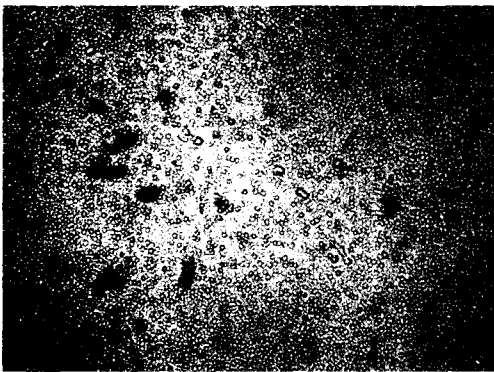
rpm으로 각각 변화시켜 PCL/PEO 마이크로캡슐을 제조한 다음 광학 현미경으로 관찰한 사진과 이들의 평균 크기를 Figure 7과 Figure 8에 각각 나타내었다. 1000 과 3000 rpm으로 제조하였을 때는 완전한 구의 형태로 평균 크기가 각각 19와 10 μm인 마이크로캡슐이 제조되었으며, 11000 rpm의 교반 속도로 제조하였을 때는 평균 크기가 170 nm로 1000 rpm으로 제조하였을 때보다 무려 100배 가까이 감소함을 알 수 있었고, SEM 사진을



(a)



(b)



(c)

Figure 7. Image analyzer photographs of microcapsules prepared with different stirring rate (PEO 40 wt%, 5% gelatin solution); 1000 rpm, (b) 3000 rpm, and (c) 11000 rpm.

Figure 9에 나타내었다. 이는 교반 속도가 마이크로캡슐의 크기에 미치는 영향이 대단히 큼을 보여주는 것으로 교반 속도가 증가할수록 유화 상태의 입자들이 더 작게 나뉘어질 수 있기 때문으로 관찰된다.²⁸

벽재와 심물질간의 계면 특성. 고분자 재료에 관한 표면화학에는 각종의 극성과 비극성 액체에 의한 접촉각 측정으로부터 친수성-소수성 특성, 산-염기 상호작용, van

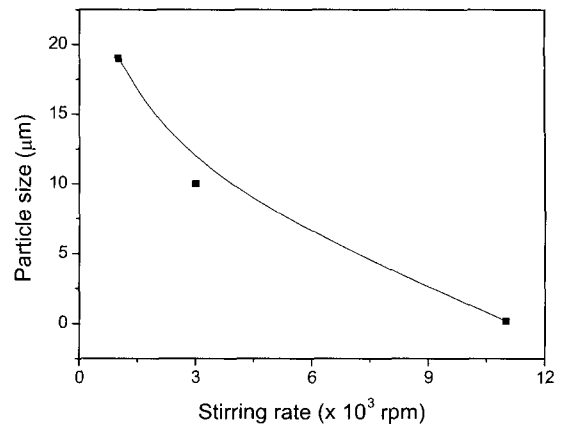


Figure 8. The average size of microcapsules prepared with different stirring rate (PEO 40 wt%, 5% gelatin solution).

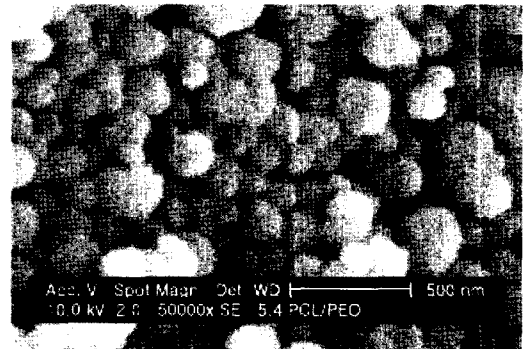


Figure 9. SEM photographs of prepared microcapsules by 11000 rpm (PEO 40 wt%, 5% gelatin solution).

Table 2. Contact Angles (degrees) of PCL/PEO, drug and PCL/PEO + Drug

| | water | diiodomethane |
|----------------------|-------|---------------|
| PCL/PEO (90:10) | 65 | 33 |
| PCL/PEO (70:30) | 57 | 35 |
| PCL/PEO (50:50) | 47 | 38 |
| drug | 22 | 39 |
| PCL/PEO (90:10)+drug | 61 | 37 |
| PCL/PEO (70:30)+drug | 51 | 41 |
| PCL/PEO (50:50)+drug | 37 | 46 |

der Waals 힘, 열역학적 파라미터 등의 평가가 이루어지고 있다.

Table 2는 이미 알고 있는 실험에 사용된 세 용액과 고체와의 접촉각 (θ)을 나타낸 것으로서 표면 장력이 높은 젖음액일수록 고체 표면에 대한 접촉각은 더욱 작아짐을 알 수 있었으며, London 비극성 요소가 큰 다이아이오도메탄보다 극성 요소가 큰 물과의 PEO 첨가량에 따른 PCL/PEO와 PCL/PEO+약물의 접촉각 변화가 큰 것으로

Table 3. Surface Free Energy (γ_s), London Dispersive (γ_s^L) and Specific (γ_s^{SP}) Components of PCL/ PEO, Drug and PCL/PEO + Drug (subscript: S), Measured at 20 °C

| | γ_s [mJ·m ⁻²] | γ_s^L [mJ·m ⁻²] | γ_s^{SP} [mJ·m ⁻²] |
|-----------------------|----------------------------------|------------------------------------|---------------------------------------|
| PCL/PEO (90:10) | 49.8 | 39.9 | 9.9 |
| PCL/PEO (70:30) | 52.8 | 38.0 | 14.8 |
| PCL/PEO (50:50) | 57.6 | 36.2 | 21.4 |
| drug | 70.2 | 34.1 | 36.1 |
| PCL/PEO (90:10)+drug | 50.1 | 37.5 | 12.6 |
| PCL/PEO (70:30) +drug | 54.7 | 34.9 | 19.8 |
| PCL/PEO (50:50) +drug | 61.7 | 31.4 | 30.3 |

미루어 분산력에 의한 것 보다는 표면의 극성기에 의한 영향이 큰 것으로 사료된다. Table 2의 값을 Owens와 Wendt의²⁶ 기하 평균을 이용한 Fowkes의 개념을 도입한 식 (1)에 대입하여 PCL/PEO, 약물 그리고 PCL/PEO + 약물의 표면 자유 에너지 인자 γ_s^L 과 γ_s^{SP} 를 각각 구하여 Table 3에 나타내었다.²⁹

$$\gamma_L(1 + \cos\theta) = 2[(\gamma_s^L \cdot \gamma_L^L)^{1/2} + (\gamma_s^{SP} \cdot \gamma_L^{SP})^{1/2}] \quad (1)$$

여기서, 아래 첨자 L은 액체를 나타내고 S는 고체를 나타낸다.

Table 3에 나타난 결과에서처럼 표면 자유 에너지는 PCL/PEO와 PCL/PEO+약물의 경우가 모두 PEO의 함량이 증가함에 따라 49.8에서 57.6 mJ·m⁻²로, 50.1에서 61.7 mJ·m⁻²로 각각 증가하였음을 확인하였는데, 이는 PEO의 함량이 증가함에 따라 PCL과 PEO간의 London 인력에 대한 van der Waals 힘인 물리적인 결합이 감소하기 때문에 γ_s^L 의 값이 감소하였지만 PCL/PEO의 OH기가 이동이 자유로워져 γ_s^{SP} 값이 비극성 값의 감소 폭보다 큰 폭으로 증가하여 결과적으로 표면 자유 에너지의 값이 증가한 것으로 사료된다. 또한 PCL/PEO+약물의 경우가 PEO의 함량이 증가함에 따라 약물과 PEO간에 OH기의 상호작용이 증가하여 PCL/PEO의 값보다 높은 γ_s 값을 나타내었다 관찰된다.

일반적으로 약물 전달 시스템에서의 거동은 심물질의 용입량, 벽재 물질의 분자량, 온도, pH 그리고 팽윤 등의 인자에 따른 영향에 대하여 연구되어 왔는데,²⁸ 본 연구에서는 벽재와 심물질간의 계면 현상에 따른 약물 전달 시스템의 방출 거동을 알아보기 위하여 Table 3에 접촉각 측정을 통한 표면 자유 에너지를 이용하여 식 (2)와 기하학적 평균치를 이용하여 부착일 W_A (work of

Table 4. Comparison of Different Descriptions of the Work of Adhesion

| liquid-solid system | work of adhesion |
|-----------------------|------------------|
| PCL/PEO (90:10) | 103.9 |
| PCL/PEO (70:30) | 112.5 |
| PCL/PEO (50:50) | 122.3 |
| drug | 140.3 |
| PCL/PEO (90:10)+drug | 107.9 |
| PCL/PEO (70:30) +drug | 118.7 |
| PCL/PEO (50:50) +drug | 130.9 |

adhesion)을 구하였으며, 그 결과를 Table 4에 나타내었다.

$$W_A = \gamma_L(1 + \cos\theta) \quad (2)$$

$$= W_A^L + W_A^{SP} \quad (3)$$

$$= 2[(\gamma_s^L \cdot \gamma_L^L)^{1/2} + (\gamma_s^{SP} \cdot \gamma_L^{SP})^{1/2}] \quad (4)$$

Table 4에 나타낸 바와 같이, PCL/PEO, 약물 그리고 PCL/PEO+약물의 부착일은 PEO의 함량이 증가함에 따라 물에 대한 부착일이 증가하였다. 이는 PEO의 함량이 증가함으로써 표면에서의 친수성기가 증가하였기 때문이라 사료된다. 또한 약물의 물에 대한 부착일이 상당히 큼을 알 수 있었는데 PCL/PEO에 약물이 첨가로 됨으로써 PCL/PEO와의 상호작용이 증가하고 친수성기가 발달해 물에 대한 부착일이 증가하였기 때문이라 사료된다.

PEO의 함량에 따른 특성. Figure 9는 교반시간 4시간, 교반 속도 11000 rpm, 5.0%의 젤라틴을 유화제로 사용하고 PEO의 농도를 다르게 하여 제조한 PCL/PEO 마이크로캡슐 0.1 g의 *in vitro*에서 30시간 동안의 약물 방출 형태를 나타낸 것이다. PEO 0 wt%에서는 initial burst가 없이 30시간 동안 비교적 일정한 방출 속도를 나타내었으며, PEO 10 wt%로 제조된 마이크로캡슐의 경우에는 initial burst가 관찰되어 초기 약 3시간 동안 빠른 방출 속도를 보였다. PEO 20 wt%에서 50 wt%로 함량이 증가함에 따라 초기 방출 속도는 점점 더 빨라졌으며, 50 wt%의 경우에는 초기 5시간 동안 약 89%의 약물 방출을 나타내었다. 이를 통하여 PEO의 함량이 증가할수록 약물 방출 속도가 빠르고 초기 방출량이 많은 것을 확인하였으며, 또한, PEO의 함량이 증가함에 따라 방출 속도가 빨라짐과 PEO 0 wt%에서는 보이지 않았던 initial burst 역시 커짐을 알 수 있었다. 이는 친수성 PEO의 양이 증가함에 따라 친수성 에틸 알코올과의 상호작용이

증가하였기 때문이라 관찰된다.

교반 속도에 따른 약물 방출 경향. Figure 10은 교반시간 4시간과 유화제로 5.0%의 젤라틴 수용액을 사용하고 교반 속도를 1000, 3000, 그리고 11000 rpm으로 변화시켜 제조한 PCL/PEO (PEO 40 wt%) 마이크로캡슐의 약물 방출 거동을 나타낸 것으로서, 교반 속도가 증가함에 따라 약물 방출 속도가 증가함을 알 수 있었다. 3000 rpm으로 제조한 마이크로캡슐의 경우 약 10시간까지의 방출이 1000 rpm으로 제조한 경우보다 약간 빠르게 진행되다가 시간이 흐를수록 어느 정도 두 경우 모두 일정한 속도를 유지하며 방출이 일어남을 알 수 있었다. 11000 rpm으로 제조한 마이크로캡슐의 에서는 initial burst가 발생하여 초기 6시간 동안 약 80%의 약물이 빠른 속도로 방출되었음을 확인할 수 있었다. 이는 교반 속도가 증가할수록 유화 상태의 입자들이 더 작

게 나뉘어질 수 있기 때문에 입자의 크기가 작아지게 되고 이에 따라 에틸 알코올과 접하는 계면이 크게 증가하였기 때문이라 사료된다.

4. 결론

본 연구에서는 생분해성 PCL을 이용한 마이크로캡슐의 제조와 특성을 고찰하고 이의 단점을 개선하기 위하여 0~50 wt%의 PEO와 블렌드하여 제조한 마이크로캡슐에서 PCL/PEO와 약물간의 상호작용과 특성에 대하여 고찰하였다. 이에 따라, 유화제의 종류와 농도에 의하여 캡슐의 모양 및 표면의 형태에 어떠한 영향을 미치는지를 알아보았으며 교반 속도에 따른 입자의 크기가 어떻게 변하는지를 살펴보았다. 또한 PCL/PEO, 약물 그리고 PCL/PEO+약물 각각에 대한 접촉각 측정을 통하여 약물의 OH기로 인한 관능기가 발달하였고 PCL과 약물간의 분산성의 저하로 혼화가 잘 되지않음을 알 수 있었으며, 부착일을 통하여 이 빠르게 일어날 것임을 예상할 수 있었다. 실험을 통해 유화제의 농도를 높게 하여 마이크로캡슐을 제조하였을 때 방출 속도가 증가함을 알 수 있었고 교반 속도를 빠르게 하여 제조한 마이크로 캡슐일수록 계면의 증가로 인하여 방출 속도가 빨라짐을 알 수 있었다.

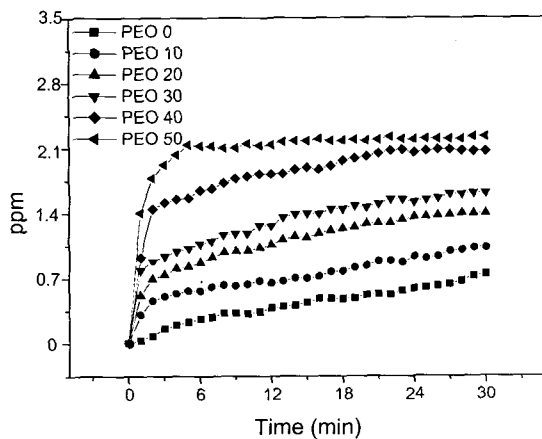


Figure 10. Release drug of PCL/PEO microcapsules prepared with various PEO contents.

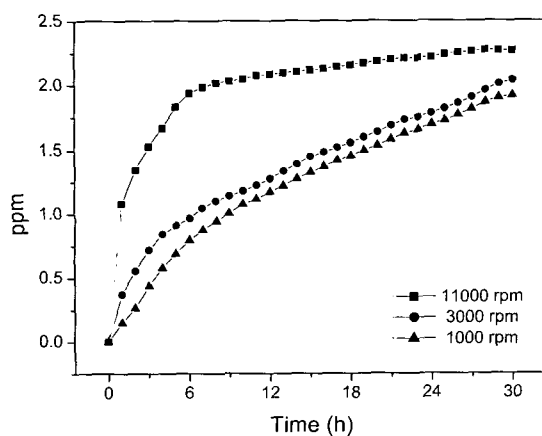


Figure 11. Release drug of PCL/PEO microcapsules prepared with different stirring rate.

References

1. R. Arshady, *Polym. Eng. Sci.*, **29**, 1746 (1989).
2. G. G. Encina, S. P. Sangliv, and J. G. Nairn, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **18**, 561 (1992).
3. Y. Naka, I. Kaetsu, Y. Yamamoto, and K. Hayashi, *J. Polym. Sci., Polym. Chem.*, **29**, 1197 (1991).
4. F. Pavanetto, B. Conti, I. Genta, and P. Giunchedi, *Intern. J. Pharm.*, **84**, 151 (1992).
5. A. Kim, S. J. Park, and J. R. Lee, *J. Colloid Interf. Sci.*, **197**, 119 (1998).
6. D. H. Lewis and M. Chasin, *Biodegradable Polymers as Drug Delivery Systems*, R. Langer, Editor, Marcel Dekker, New York, 1990.
7. M. Vert, S. Li, and H. Garreau, *J. Control. Release*, **16**, 15 (1991).
8. R. L. Dunn, J. P. English, J. D. Strobel, D. R. Cowsar, and T. R. Tice, "Preparation and Evaluation of Lactide/glycolide Copolymers for Drug Delivery", in *Polymers in Medicine*, C. Migliaresi et al., Editors, Elsevier Science Publishers, Amsterdam, Vol 3, p 149 (1988).
9. S. J. Park, S. H. Kim, J. R. Lee, H. B. Lee, and S. K. Hong,

- Polymer (Korea)*, **26**, 326 (2002).
10. L. R. Beck, D. R. Cowsar, D. H. Lewis, R. J. Cosgrove, C. T. Riddel, S. L. Lowry, and T. Epperly, *Fertility and Sterility*, **31**, 545 (1979).
 11. V. Vidmar, S. Pepeljnjak, and I. Jalsenjajk, *J. Microencapsulation*, **2**, 289 (1985).
 12. N. Leelarasamee, S. A. Howards, C. J. Malanga, and J. K. H. Ma, *J. Microencapsulation*, **5**, 147 (1988).
 13. T. Kato, K. Unno, and A. Goto, *Methods Enzymol.*, **112**, 139 (1985).
 14. R. Zilberhoim, I. J. Kopelman, and Y. Talmon, *J. Food. Sci.*, **51**, 1307 (1986).
 15. K. Uno, Y. Ohara, M. Arakawa, and T. Kondo, *J. Microencapsulation*, **1**, 3 (1984).
 16. Y. Y. Yang, T. S. Chung, and N. P. Ng, *Biomaterials*, **22**, 232 (2001).
 17. M. S. Kim and S. M. Park, *J. Kor. Soc. Dyers & Finishers*, **9**, 82 (1997).
 18. A. W. Adamson, *Physical Chemistry of Surfaces*, 5 Ed., John Wiley, New York, Chap. 10, 1990.
 19. K. J. Lowry, K. R. Hamson, L. Bear, Y. B. Peng, R. Celaluce, M. L. Evans, O. J. Anglen, and W. C. Allen, *J. Biomed. Mater. Res.*, **36**, 536 (1997).
 20. L. Zhang, C. C. Chu, and I. H. Loh, *J. Biomed. Mater. Res.*, **27**, 1425 (1993).
 21. M. Strock, K. H. Orend, and T. Schmitzrixen, *Vasc. Surg.*, **27**, 413 (1993).
 22. E. W. Merrill and E. W. Salzman, *J. Am. Soc. Artif. Intern. Organs*, **6**, 60 (1983).
 23. J. H. Lee, J. Kopecek, and J. D. Andrade, *J. Biomed. Mater. Res.*, **23**, 351 (1989).
 24. S. J. Park, M. S. Cho, and J. R. Lee, *J. Colloid Interf. Sci.*, **226**, 60 (2000).
 25. S. J. Park and J. B. Donnet, *J. Colloid Interf. Sci.*, **206**, 29 (1998).
 26. S. J. Park, W. B. Park, and J. R. Lee, *Polym. J.*, **31**, 28 (1999).
 27. G. Yilmaz, R. O. J. Jongboom, H. Feil, and W. E. Hennink, *Carbohydrate Polym.*, **45**, 404 (2001).
 28. K. J. Hong and S. M. Park, *J. Kor. Soc. Dyers & Finishers*, **8**, 76 (1996).
 29. S. J. Park and J. S. Kim, *J. Colloid Interf. Sci.*, **236**, 155 (2001).