

막유화 다중 에멀전을 이용한 생분해성 폴리카프로락톤(PCL) 마이크로캡슐의 제조

지연주·염경호[†]

충북대학교 공과대학 공업화학과
(2017년 11월 29일 접수, 2017년 12월 7일 수정, 2017년 12월 19일 채택)

Preparation of Biodegradable PCL Microcapsules Using Multiple Emulsions by Membrane Emulsification

Yeon-Ju Ji and Kyung-Ho Youm[†]

Department of Engineering Chemistry, Chungbuk National University, Cheongju, Chungbuk 28644, Korea
(Received November 29, 2017, Revised December 7, 2017, Accepted December 19, 2017)

요약: 막유화(membrane emulsification, ME)는 SPG 막과 같이 균일한 크기의 세공을 갖는 막을 사용하여 좁은 입도분포의 에멀전을 제조하는 기술이다. 본 연구에서는 막유화법으로 형성시킨 다중 에멀전을 사용하여 폴리카프로락톤(PCL) 마이크로캡슐의 제조를 연구하였다. 먼저 초음파 유회기로 W_1/O 단일 에멀전을 제조한 후, premix 막유화를 적용하여 $W_1/O/W_2$ 다중 에멀전을 형성시킨 후 용매 증발을 통해 모델 약물인 BSA가 담지된 PCL 마이크로캡슐을 제조하였다. 연속상에 대한 분산상의 비율(D/C ratio), PCL 농도, 유회제 농도, 모델 약물의 농도, 막간 압력차 등 막유화 변수가 제조된 마이크로캡슐의 입경과 입도 분포에 미치는 영향을 실험하였다. Premix-ME를 적용하여 평균 입경 5~6 μm 의 균일한 크기를 갖는 모델 약물 BSA의 함침량이 약 26%인 다중 코어형 PCL 마이크로캡슐을 제조할 수 있었다.

Abstract: The membrane emulsification (ME) is a technology for producing emulsions with narrow size distribution by using the well-defined porous membranes such as the SPG membrane. In this study, the preparation of polycaprolactone (PCL) microcapsules by using the multiple emulsions obtained from membrane emulsification method is studied. After the making of W_1/O single emulsions by sonication method, then $W_1/O/W_2$ multiple emulsions are formed by premix-ME method. The PCL microcapsules impregnated with BSA model drug are prepared by solvent evaporating from $W_1/O/W_2$ multiple emulsions. The effects of various parameters such as the ratio of disperse/continuous phase (D/C ratio), the concentration of PCL, emulsifier and model drug and the transmembrane pressure on the size and distribution of PCL microcapsules are investigated. The uniform PCL microcapsules with about 5~6 μm of mean size and 26% of BSA loading are obtained by the premix membrane emulsification.

Keywords: membrane emulsification, multiple-emulsion, polycaprolactone, SPG membrane, microcapsule

1. 서론

막유화(membrane emulsification, ME)는 콜로이드 밀, 로터-스테이터(rotor-stator), 고압 유회기 및 초음파 유회기 등의 기존 유회법의 원리인 액상 파쇄법을 사용하지 않고 다공성 막의 미세공을 통해 분산상을 연속상 내에 drop-by-drop 상태로 투과시켜 에멀전을 제조하는 유회법이다. 막유화에서는 다공성 막의 미세공을 통해

에멀전의 제조가 이루어지기 때문에 제조된 에멀전 액적은 크기가 단분산적이며, 특히 파쇄에 기초한 에멀전 제조가 아니기 때문에 전단력(shear)에 의해 유효 성분의 파괴가 생길 수 있는 식품과 의약 물질의 유회에 적합하다[1-3].

막유화에 대한 학술 및 활용에 대한 연구는 일본에서 활발하게 이루어지고 있다. 그 이유는 막유화에서 핵심이 되는 SPG (Shirasu porous glass) 막으로 불리는 무

[†]Corresponding author(e-mail: khyoum@cbnu.ac.kr, <http://orcid.org/0000-0002-1724-543X>)

기 다공성 막이 1980년대 중반에 일본에서 Nakashima 등에 의해 제조되었고, 이 막을 이용한 균일한 크기의 에멀전 제조에 대한 연구를 성공적으로 수행하였기 때문이다[4,5]. SPG 막은 기계적 강도와 화학적 안정성이 우수하여 막유화에 가장 적합한 막으로 평가된다[6,7].

마이크로캡슐화란 특정 성분의 물질을 외부 환경으로부터 보호하거나 격리시키기 위해 구형의 고분자 matrix 또는 coating 내에 포설시키는 기술을 총칭한다. 특히 약학 분야에서 W/O/W 에멀전, 고분자 비드 및 캡슐 등을 제조하기 위한 다양한 마이크로캡슐화 시스템이 개발되어 약물에 대한 생체 적응성 향상, 서방성 조절(DDS), 외부 환경에 대한 보호, 부작용 감소, 처방 실수 방지 등을 목적으로 활용되고 있다[8].

본 논문에서는 막유화를 사용하여 모델 약물이 담지된 다중 코어형 폴리카프로락톤(polycaprolactone, PCL) 마이크로캡슐의 제조 연구를 수행하였다. 다중 코어형 마이크로캡슐의 제조에 있어 PCL을 고분자 매트릭스로 선정한 이유는 PCL은 미국 FDA가 생체적합 물질로 승인한 생분해성 고분자로서 분자량이 작은 약물에 대한 투과성이 우수하고, 또한 분해 시 산성 환경 유발 물질을 형성하지 않아 염증 반응을 일으키지 않는다는 장점 때문이며[9], 이러한 이유로 PCL을 매트릭스로 사용하여 막유화법으로 약물 담지 마이크로캡슐 제조에 대한 연구들이 발표된 바 있다[10-12].

PCL을 매트릭스로 사용한 균일한 크기의 약물 담지 다중 코어형 마이크로캡슐을 제조하기 위해서는 $W_1/O/W_2$ 다중 에멀전 형성이 필요하다. 막유화에 의한 PCL 마이크로캡슐 제조에 대한 기존 연구들[10-12]에 기초하여 본 연구에서도 균일한 크기의 에멀전 제조가 가능한 막유화법을 적용하고자 일차적으로 작은 세공경을 갖는 SPG 막을 사용하여 모델 약물(bovine serum albumin, BSA)이 포함된 W_1/O 에멀전을 제조한 후 W_1/O 에멀전을 다시 큰 세공경을 갖는 SPG 막을 통과시켜 $W_1/O/W_2$ 다중 에멀전을 제조하는 직접 막유화(Direct-ME)법 적용을 고려하였다. 그러나 문헌조사 결과 세공경이 다른 SPG 막을 차례로 두 번 통과시켜 다중 에멀전을 제조하는 Direct-ME는 다중 에멀전의 생성 속도가 매우 낮아 생산성 측면에서 문제가 있는 것으로 보고되어 있다[13,14]. 이에 본 연구에서는 기존의 유화법인 초음파 유화를 사용하여 모델 약물이 포함된 W_1/O 단일 에멀전을 제조한 다음 W_1/O 에멀전을 SPG 막을 통과시켜 균일한 에멀전 크기를 갖는 $W_1/O/W_2$ 다중 에

멀전을 제조하는 Premix-ME를 적용하였다. Premix-ME로 균일한 크기의 다중 에멀전을 제조한 후 PCL의 용매인 디클로로메탄을 증발법으로 제거하여 다중 코어형 PCL 마이크로캡슐 제조 실험을 수행하였다.

다중 코어형 PCL 마이크로캡슐의 제조에 있어 초음파 유화에 의한 W_1/O 에멀전 제조시의 분산상과 연속상의 비(D/C ratio), PCL 농도와 분자량, 모델 약물인 BSA의 농도 및 Span 80 유화제의 농도, Premix-ME에 의한 $W_1/O/W_2$ 다중 에멀전 제조시의 막간 압력차, 분산상과 연속상의 비(D/C ratio) 등의 유화공정 변수가 제조된 다중 에멀전과 마이크로캡슐의 크기 및 분포에 미치는 영향을 실험하였으며, 최적의 유화조건에서 제조된 PCL 마이크로캡슐의 모델 약물 담지량과 방출 특성을 평가하였다.

2. 실험

2.1. 실험재료 및 장치

2.1.1. 실험재료

Premix 막유화에 사용된 막으로는 일본 SPG Technology Co.의 세공경 2.5 μm 인 원통형 SPG 막(외경 10 mm, 두께 1 mm, 길이 20 mm)을 사용하였다. SPG 막의 세척용 용매로는 톨루엔(한국 Samchun Pure Chemical Co., 99.5%)과 에탄올(한국 Samchun Pure Chemical Co., 99.5%)을 사용하였다. 막유화에 의한 $W_1/O/W_2$ 다중 에멀전 제조 시 유상으로는 분자량이 45,000 g/mol 및 80,000 g/mol인 폴리카프로락톤(PCL, 미국 Sigma Co.)을 디클로로메탄(한국 Samchun Pure Chemical Co., 99.5%) 용매에 용해시켜 사용하였다. 유화제로는 소르비탄모노올리에이트(한국 Samchun Pure Chemical Co., Span 80)를 사용하였다. 내부 수상(W_1)으로는 모델 약물인 BSA(미국 Sigma Co., bovine serum albumin, fraction V, 분자량 69,000 g/mol)를 순수에 0.5~5 % (w/w)의 농도로 용해시켜 사용하였다. 외부 수상(W_2)으로는 유화제 및 안정제 역할을 하는 폴리비닐알코올(PVA, 한국 DS Chemical Co., 분자량 500 g/mol)을 순수에 1% (w/w)의 농도로 용해시켜 사용하였다.

2.1.2. 실험장치

W_1/O 단일 에멀전 제조에는 초음파 유화기(독일 Hielscher Co., 모델 UP200H)를 사용하였다. $W_1/O/W_2$ 다중 에멀전 제조에 사용된 Premix-ME 실험장치를

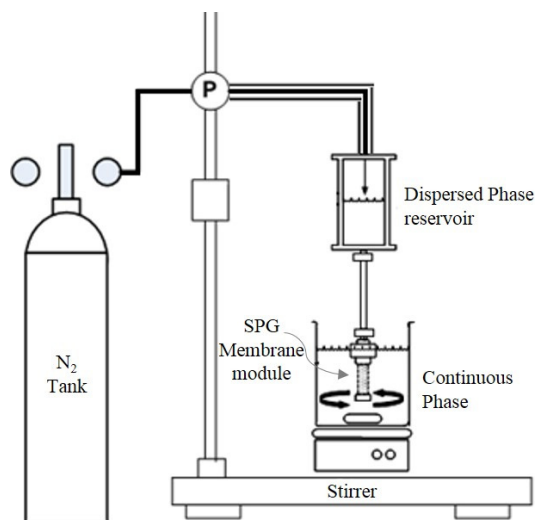


Fig. 1. Schematic diagram of membrane emulsification system.

Fig. 1에 나타내었다. 원통형 SPG 막을 장착할 수 있는 막유화 모듈로는 일본 SPG Technology Co.의 Internal Pressure Type Micro Kit (모델 MN-20)을 사용하였다. 초음파 유화기로 제조된 W₁/O 단일 에멀전을 분산상 저장조에 넣은 후 질소 기체의 일정한 압력으로 단일 에멀전을 SPG 막의 내측에서 외측으로 투과시켜 자석식 교반기로 교반되고 있는 연속상 용액에 분산시켜 W₁/O/W₂ 다중 에멀전을 제조하였다.

W₁/O/W₂ 다중 에멀전의 형상 관찰을 위해 광학현미경(Nikon Co., 최대 배율 100×, 모델 Eclipse Ti-U)을 사용하였고, PCL 마이크로캡슐의 형상 관찰을 위해 전계방출형 주사전자현미경(FE-SEM, 독일 Carl Zeiss, 모델 LEO-1530)을 사용하였으며, FE-SEM 측정 시 마이크로캡슐 시료를 충분히 건조시킨 후 백금(Pt)으로 진공 증착시켜 형상을 관찰하였다. PCL 마이크로캡슐의 입도 분석을 위해 광산란 입도분석기(영국 Malvern Instrument Co., 모델 Master sizer 2000)를 사용하였으며, 이를 통해 마이크로캡슐의 면적평균 입경과 입도분포를 확인했다. 입도분포는 아래의 Span 값으로 평가하였다.

$$\text{Span} = \frac{D_{90\%} - D_{10\%}}{D_{50\%}} \quad (1)$$

여기서 D_{N%}는 입경에 대한 누적 분포가 N%일 때의 입경을 나타내며, Span 값이 1보다 작을수록 일정한 입경 분포를 갖는다.

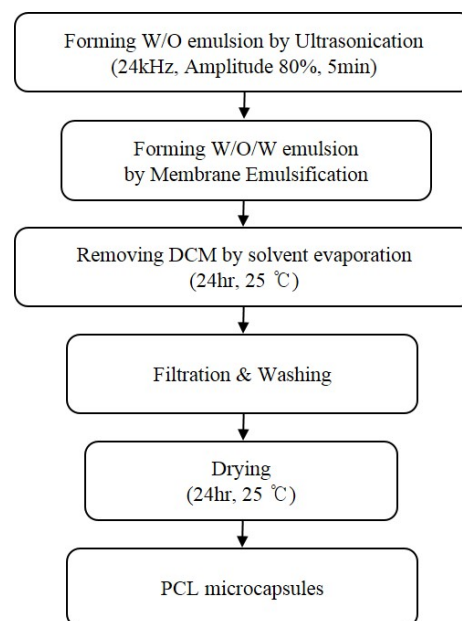


Fig. 2. Procedure for the preparation of PCL microcapsules by using premix membrane emulsification.

UV-VIS 분광광도계(Lambda 35, 미국 Perkin Elmer Co., 모델 Lambda 35)를 사용하여 제조된 PCL 마이크로캡슐에 함유된 BSA 모델 약물을 정량하였다. BSA의 함유량은 건조된 마이크로캡슐 일정량을 pH 7의 인산 완충용액에 넣은 후 물리적 교반과 초음파 처리를 통해 캡슐을 분쇄하여 함유된 BSA를 완충용액에 유출시켜 UV-VIS 분광광도계(Lambda 35, 미국 Perkin Elmer Co., 모델 Lambda 35)를 사용하여 정량하고, BSA의 함유량을 다음의 식으로 계산하였다.

$$\text{BSA loading (\%)} = \frac{\text{Weight of BSA loaded (g)}}{\text{Weight of microcapsules dried (g)}} \times 100 \quad (2)$$

2.2. 실험방법

Premix-ME에 의한 PCL 마이크로캡슐의 제조 과정을 Fig. 2에 나타내었다. 내부 수상(W₁)으로는 순수 모델 약물인 BSA를 0.5, 1, 2, 4, 5% (w/w)의 농도로 용해시킨 용액을 사용하였다. 유상(O)으로는 디클로로메탄 용매에 PCL과 유화제(Span 80)를 용해시켜 사용하였다. 유상(O)에 내부 수상(W₁)을 서서히 적가한 후 초음파 유화기로 24 kHz, amplitude 80%에서 5분 동안 처리하여 W₁/O 단일 에멀전을 제조한다. 외부 수상(W₂)으로는 순수에 PVA를 용해시킨 용액을 사용하였다.

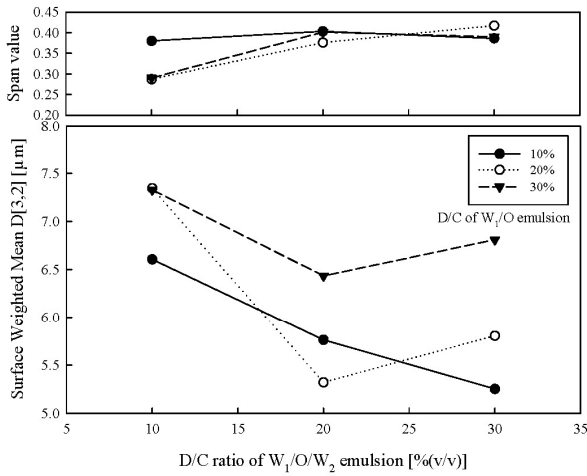


Fig. 3. Effect of D/C ratio on mean diameter and span value of microcapsules (Span 80 = 5% (w/w), PCL = 5% (w/w), 45,000 g/mol, PVA = 1% (w/w), transmembrane pressure = 60~90 kPa).

W₁/O 단일 에멀전을 Fig. 1의 분산상 저장조에 넣은 후 질소 기체 압력을 가해 SPG막을 투과시켜 외부 수상(W₂)과 유화시켜 W₁/O/W₂ 다중 에멀전을 제조한다. 다중 에멀전 내에 존재하는 디클로로메탄 용매를 상온에서 24시간 동안 증발시킨 다음 여과시켜 순수로 세척하고, 25°C에서 24시간 동안 건조시켜 모델 약물 BSA가 담지된 PCL 마이크로캡슐의 제조를 완료하였다.

3. 결과 및 고찰

3.1. PCL 마이크로캡슐의 제조

3.1.1. D/C 비율의 영향

Premix-ME에 의한 PCL 마이크로캡슐의 제조에 있어 W₁/O 단일 에멀전 제조 시의 D/C 비율(10~30%)과 W₁/O/W₂ 에멀전 제조 시의 D/C 비율(10~30%)이 제조된 마이크로캡슐의 평균 입경과 입도분포에 미치는 영향을 Fig. 3에 나타내었다. 이 결과 Fig. 3의 하부 그림에서 보면 W₁/O 에멀전 제조에서의 D/C 비율이 증가함에 따라 PCL 마이크로캡슐의 입경이 증가하였다. 이는 수상 내 물의 높은 표면장력(72.8 mJ/m²) 때문에 유상의 비율이 낮은 경우, 수상의 액적이 서로 응집되어 액적이 큰 W₁/O 에멀전이 제조될 가능성이 높으며, 이후 막유화 과정에도 영향을 끼친 것으로 보인다. 또한 W₁/O/W₂ 에멀전 제조에서의 D/C 비율에 따라서는 어떠한 경향성을 보이지 않았다. 그러나 입도 분포는

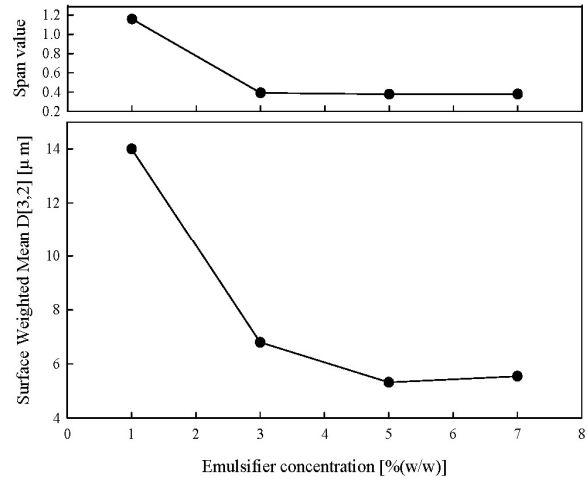


Fig. 4. Effect of concentration of emulsifier on mean diameter and span value of microcapsules (D/C of W/O and W/O/W emulsion = 10% (v/v), PCL = 5% (w/w), 45,000 g/mol, PVA = 1% (w/w), transmembrane pressure = 60~80 kPa).

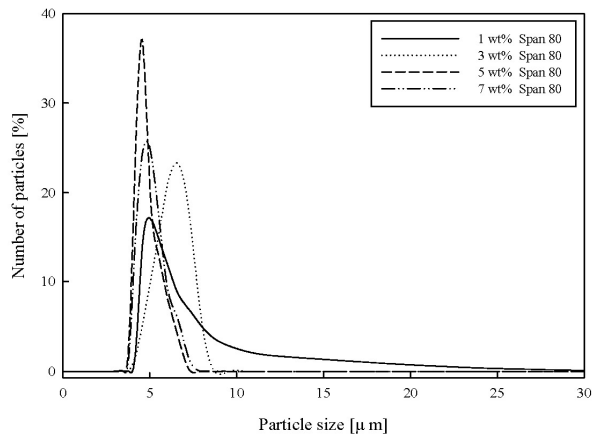


Fig. 5. Effect of concentration of emulsifier on size distribution of microcapsules (D/C of W/O and W/O/W emulsion = 10% (v/v), PCL = 5% (w/w), 45,000 g/mol, PVA = 1% (w/w), transmembrane pressure = 60~80 kPa).

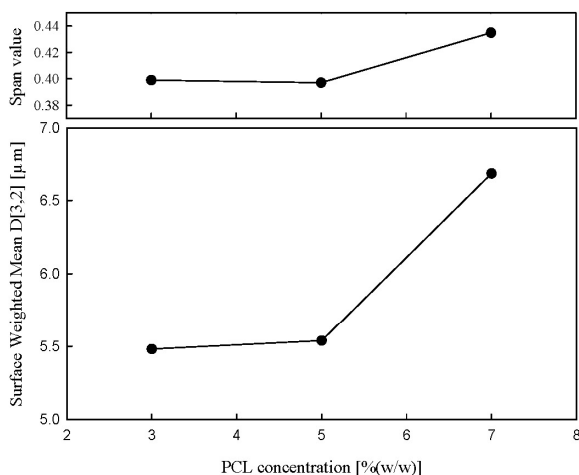
W₁/O/W₂ 에멀전 제조에서의 D/C 비율이 감소함에 따라 Span 값이 작아져 보다 균일한 크기를 갖는 마이크로캡슐이 제조됨을 알 수 있다.

3.1.2. 유화제(Span 80) 농도의 영향

유상(O)에 첨가한 Span 80 유화제의 농도가 마이크로캡슐의 입경과 입도분포에 미치는 영향을 Fig. 4와 Fig. 5에 나타내었다. 이 결과 유화제의 농도가 증가함에 따라 마이크로캡슐의 입경과 Span 값 모두 감소하

Table 1. Effect of PCL Molecular Weight on Mean Diameter and Span Value of Microcapsules

Molecular weight of PCL (g/mol)	Particle Size (μm)	Span value
45,000	5.54	0.40
80,000	6.28	0.41

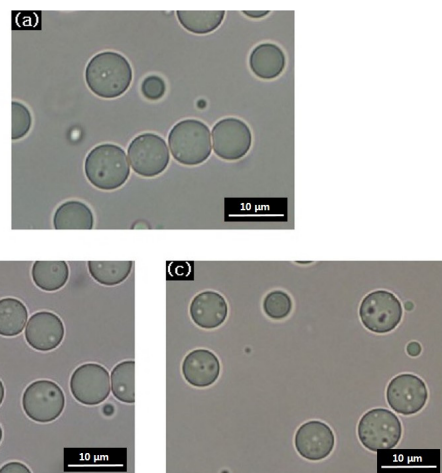
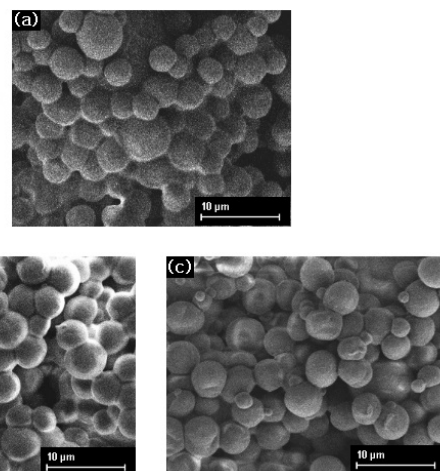
**Fig. 6.** Effect of concentration of PCL on mean diameter and span value of microcapsules (D/C of W/O and W/O/W emulsion = 10% (v/v), PCL = 45,000 g/mol, Span 80 = 5% (w/w), PVA = 1% (w/w), transmembrane pressure = 80~85 kPa).

였다. 이는 유화제의 농도가 증가할수록 유상과 수상 간의 계면장력이 낮아져 보다 작고 균일한 액적이 형성되었기 때문이다.

3.1.3. PCL 농도의 영향

유상(O) 내의 PCL 농도가 제조된 마이크로캡슐의 입경과 입도분포에 미치는 영향을 Fig. 6에 나타내었다. 이 결과 PCL 농도가 증가함에 따라 마이크로캡슐의 입경과 Span 값 모두 증가하였다. 이는 PCL 농도가 커지면 W_1/O 단일 에멀전 용액의 점도가 증가하므로 SPG 막의 투과가 어려워져 보다 높은 압력차에서 다중 에멀전 액적이 형성되기 때문이다.

또한 유상(O) 내 PCL 농도 변화에 따라 제조된 $W_1/O/W_2$ 다중 에멀전의 광학현미경 사진을 Fig. 7에 나타내었다. 이 광학현미경 사진을 통해 다중 에멀전이 잘 형성된 것을 확인하였으며, PCL 농도가 클수록 액적의 입경이 커짐을 알 수 있다. Fig. 8에 PCL 농도에 따른 제조된 마이크로캡슐의 SEM 사진을 나타내었으

**Fig. 7.** Optical microscopic images of W/O/W emulsions. (a) PCL 3% (w/w), (b) PCL 5% (w/w), (c) PCL 7% (w/w).**Fig. 8.** SEM images of microcapsules. (a) PCL 3% (w/w), (b) PCL 5% (w/w), (c) PCL 7% (w/w).

며, 이로부터 구형상의 PCL 마이크로캡슐이 형성되었음을 확인하였다.

3.1.4. PCL 분자량의 영향

PCL의 분자량을 45,000 g/mol 및 80,000 g/mol로 달리하여 제조된 마이크로캡슐의 입경과 입도분포를 비교하여, 그 결과를 Table 1에 나타내었다. 이 결과 PCL의 분자량이 45,000 g/mol일 때의 입경은 5.54 μm 이었으며, 80,000 g/mol일 때의 입경은 6.28 μm 로서 PCL의 분자량이 작을수록 보다 작은 입경의 마이크로캡슐이 제조되었다.

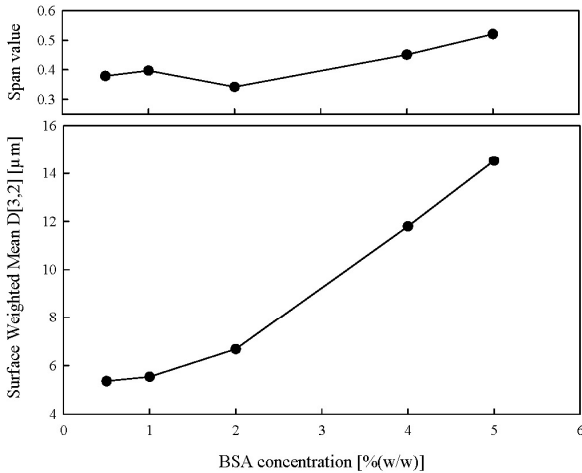


Fig. 9. Effect of concentration of BSA on mean diameter and span value of microcapsules (D/C of W/O and W/O/W emulsion = 10% (v/v), PCL = 5% (w/w), 45,000 g/mol, Span 80 = 5% (w/w), PVA = 1% (w/w), trans-membrane pressure = 75~85 kPa).

3.1.5. BSA 농도의 영향

내부 수상(W_1) 내 BSA의 농도가 제조된 마이크로캡슐의 입경과 입도분포에 미치는 영향을 Fig. 9에 나타내었다. 이 결과 BSA 농도가 커지면 W_1/O 단일 에멀전 용액의 점도가 증가하여 SPG 막의 투과가 보다 높은 압력차에서 이루어져 입경이 큰 다중 에멀전 액적이 형성되기 때문이다. 특히 BSA 농도가 4% (w/w) 이상 일 때는 10 μm 이상의 입경을 갖는 Span 값 4.5 이상인 다분산 마이크로캡슐이 제조되었다. Fig. 10과 Fig. 11에 BSA 농도를 달리하여 제조된 $W_1/O/W_2$ 다중 에멀전의 광학현미경 사진과 PCL 마이크로캡슐의 SEM 사진을 나타내었다. 모든 경우 다중 에멀전이 잘 형성된 것을 확인할 수 있었으며, BSA 농도가 0.5% (w/w) 및 1% (w/w)일 때의 마이크로캡슐의 입경은 5~6 μm 범위에서 유사하였으나 5% (w/w)의 BSA 농도에서는 20 μm 이상의 매우 큰 마이크로캡슐도 제조되었다.

3.1.6. 막간 압력차의 영향

Premix-ME에 의해 형성된 $W_1/O/W_2$ 다중 에멀전으로부터 PCL 마이크로캡슐의 제조에 있어 막간 압력차가 마이크로캡슐의 입경과 입도분포에 미치는 영향을 Fig. 12에 나타내었다. 분산상과 연속상의 비(D/C ratio)가 10% (v/v)일 때 SPG 막을 통한 $W_1/O/W_2$ 다중 에멀전 액적 형성의 임계압력은 85 kPa이었으며, 막간 압력

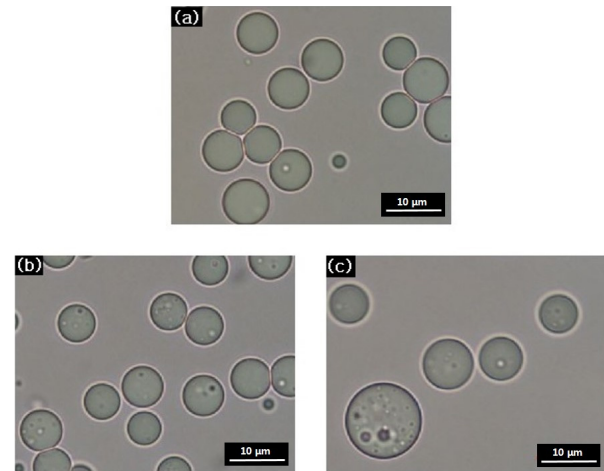


Fig. 10. Optical microscopic images of W/O/W emulsions. (a) BSA 0.5% (w/w), (b) BSA 1% (w/w), (c) BSA 5% (w/w).

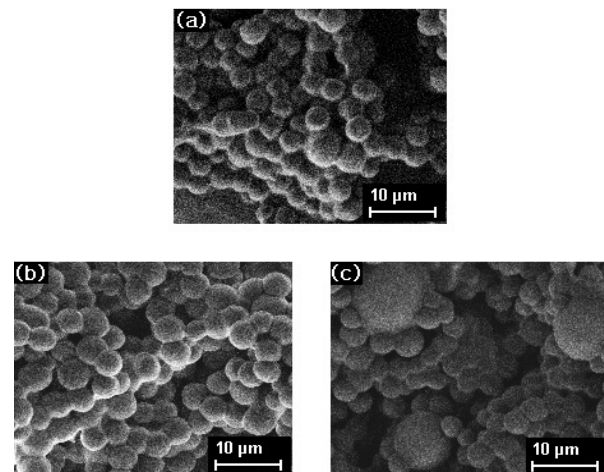


Fig. 11. SEM images of W/O/W emulsions. (a) BSA 0.5% (w/w), (b) BSA 1% (w/w), (c) BSA 5% (w/w).

차는 임계압력 85 kPa과 임계압력 이상인 95 kPa과 105 kPa로 변화시켰다. 이 결과 압력차가 증가할수록 마이크로캡슐의 입경이 증가하고, 입도분포가 넓어져 단분산성이 감소하였다. 특히 압력차가 105 kPa인 경우에는 막 세공을 투과하는 분산상 flux가 커져 막 세공 출구에서의 액적의 성장이 과도하게 일어나 마이크로캡슐의 입경이 크게 증가하였다.

3.2. 모델 약물의 함침량

내부 수상(W_1) 내 BSA의 농도와 유상(O) 내 PCL 농도에 따라 제조된 PCL 마이크로캡슐에의 BSA 함침

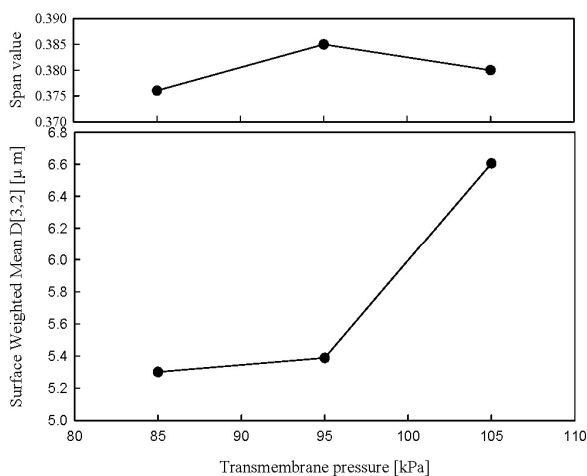


Fig. 12. Effect of transmembrane pressure on mean diameter and span value of microcapsules (D/C of W/O and W/O/W emulsion = 10% (v/v), BSA = 1% (w/w), PCL = 5% (w/w), 45,000 g/mol, Span 80 = 5% (w/w), PVA = 1% (w/w)).

량을 각각 Table 2와 Table 3에 나타내었다. 이 결과 Table 2에서 보는 것과 같이 내부 수상(W_1) 내 BSA의 농도가 0.5% (w/w) 및 1% (w/w)일 때의 BSA 함침량은 각각 23.4, 26.4%로 유사하였으나, BSA의 농도가 5% (w/w)로 높을 때는 BSA 함침량이 오히려 14%로 크게 감소하였다. 이는 BSA의 농도가 5% (w/w)일 때 제조된 다중 에멀전의 크기가 매우 크고 다분산적이며, 내부 수상과 외부 수상 간의 BSA 농도 구배가 커짐에 따라 외부수상으로의 확산으로 인해 손실된 BSA가 증가하였기 때문으로 생각된다. Table 3의 결과에서 보면 유상(O) 내 PCL 농도를 증가시키면 BSA 함침량이 증가하였다. 이는 PCL 농도가 증가하면 유상(O)의 점도가 커져 내부 수상 내 BSA의 외부 수상으로의 확산 손실이 작아지기 때문이다.

4. 결 론

SPG 막을 사용한 Premix 막유화법을 적용하여 모델 약물이 담지된 다중 코어형 PCL 마이크로캡슐을 제조하고 입경과 입도 분포 및 모델 약물의 담지량을 측정하고 결과 다음의 결론을 얻었다.

1. Premix 막유화법을 사용하여 평균 입경 5~6 μm 의 균일한 크기를 갖는 BSA 모델 약물을 담지한 다중 코어형 PCL 마이크로캡슐을 제조할 수 있었다. Premix-ME

Table 2. Effect of BSA Concentration on BSA Loading Amount of Microcapsules

Concentration of BSA in W_1 phase [% (w/w)]	Particle Size (μm)	BSA loading (%)
0.5	5.36	23.4
1	5.54	26.4
5	14.52	14.0

* Process conditions; D/C of W/O and W/O/W emulsion = 10% (v/v), PCL = 5% (w/w), 45,000 g/mol, Span 80 = 5% (w/w), PVA = 1% (w/w), transmembrane pressure = 75~85 kPa.

Table 3. Effect of PCL Concentration on BSA Loading Amount of Microcapsules

Concentration of PCL in Oil phase [% (w/w)]	Particle Size (μm)	BSA loading (%)
3	5.48	23.0
5	5.54	26.4
7	6.69	44.0

* Process conditions; D/C of W/O and W/O/W emulsion = 10% (v/v), BSA = 1% (w/w), PCL = 45,000 g/mol, Span 80 = 5% (w/w), PVA = 1% (w/w), transmembrane pressure = 80~85 kPa.

에 의한 PCL 마이크로캡슐 제조의 최적조건은 W_1/O 단일 에멀전의 D/C 비율 10% (v/v), $W_1/O/W_2$ 다중 에멀전의 D/C 비율 10% (v/v), Span 80 유화제 농도 5% (w/w), PCL 농도 5% (w/w), PCL 분자량 45,000 g/mol 이었다.

2. PCL 마이크로캡슐의 입경은 W_1/O 단일 에멀전 제조 시의 D/C 비율이 증가함에 따라 증가하였으며, 내부 수상 내 유화제의 농도가 증가할수록 감소하였고, 막간 압력차를 증가시키면 다중 에멀전의 투과 flux는 증가하나 마이크로캡슐의 입경이 증가하고 다분산의 입자가 제조되었다.

3. Premix 막유화의 최적 조건에서 제조된 평균 입경 5~6 μm 의 균일한 크기를 갖는 PCL 마이크로캡슐에의 모델 약물인 BSA 함침량은 약 26%이었으며, 내부 수상 내 BSA 농도를 5% (w/w) 이상으로 높게 하면 외부 수상으로의 BSA 확산 손실이 커져 BSA 함침량이 감소하였으며, 유상 내 PCL 농도가 증가할수록 증가하였다.

Reference

1. S. M. Joscelyne and G. Trägårdh, "Membrane emulsification - A literature review", *J. Membr. Sci.*, **169**, 107 (2000).
2. C. Charcosset, I. Limayem, and H. Fessi, "The membrane emulsification process - A review", *J. Chem. Technol. Biotechnol.*, **79**, 209 (2004).
3. A. Nazir, K. Schroen, and R. Boom, "Premix emulsification: A review", *J. Membr. Sci.*, **362**, 1 (2010).
4. T. Nakashima and M. Shimizu, "Porous glass from calcium alumino boro-silicate glass", *Ceramics Japan*, **21**, 408 (1986) (in Japanese).
5. T. Nakashima, M. Shimizu, and M. Kukizaki, "Particle control of emulsion by membrane emulsification and its applications", *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **45**, 47 (2000).
6. A web site of the SPG Technology Co., Ltd. http://www.spg-techno.co.jp/english/contents/spg_membrane.shtml (2017).
7. G. T. Vladisavljević and H. Schubert, "Influence of process parameters on droplet size distribution in SPG membrane emulsification and stability of prepared emulsion droplets", *J. Membr. Sci.*, **225**, 15 (2003).
8. H. J. Huang, W. K. Yuan, and X. D. Chen, "Microencapsulation based on emulsification for producing pharmaceutical products: A literature review", *Dev. Chem. Eng. Miner. Process*, **14**, 515 (2008).
9. M. A. Woodruff and D. W. Huttmacher, "The return of a forgotten polymer - Polycaprolactone in the 21st century", *Prog. Polym. Sci.*, **35**, 1217 (2010).
10. A. Imbrogno, M. M. Dragosavac, E. Piacentini, G. T. Vladisavljević, R. G. Holdich, and L. Giorno, "Polycaprolactone multicore-matrix particle for the simultaneous encapsulation of hydrophilic and hydrophobic compounds produced by membrane emulsification and solvent diffusion processes", *Colloids Surf. B Biointerfaces*, **135**, 116 (2015).
11. K. S. Kim, T. H. Yun, K. S. Kim, S. H. Cho, and K. H. Youm, "Preparation of polycaprolactone microcapsules by membrane emulsification method and its drug release properties", *Membr. J.*, **17**, 67 (2007).
12. A. Imbrogno, E. Piacentini, E. Drioli, and L. Giorno, "Preparation of uniform poly-caprolactone microparticles by membrane emulsification/solvent diffusion process", *J. Membr. Sci.*, **467**, 262 (2014).
13. A. Nazir, K. Schroen, and R. Boom, "Premix emulsification: A review", *J. Membr. Sci.*, **362**, 1 (2010).
14. J. Santos, G. T. Vlasavljević, R. G. Holdich, M. M. Dragosavac, and J. Muñoz, "Controlled production of eco-friendly emulsions using direct and premix membrane emulsification", *Chem. Eng. Res. Des.*, **98**, 59 (2015).