

생분해성 폴리락타이드/폴리에틸렌글리콜 공중합체 마이크로캡슐의 제조와 방출거동에 대한 연구

박수진[†] · 김승학 · 홍성권*

한국화학연구원 화학소재 연구부
305-600 대전시 유성구 장동 100
*충남대학교 고분자공학과
305-764 대전시 유성구 궁동 220
(2003년 2월 4일 접수, 2003년 6월 12일 채택)

Preparation of Microcapsules and Release Behaviors of Biodegradable Poly(L-lactide)/Poly(ethylene glycol) Copolymers

Soo-Jin Park[†], Seung-Hak Kim and Sung-Kwon Hong*

Advanced Materials Division, Korea Research Institute of Chemical Technology, 100 Jang-dong, Yuseong-gu, Daejeon 305-600, Korea

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

(Received 4 February 2003; accepted 12 June 2003)

요 약

본 연구에서는 생분해성 poly(L-lactide) (PLA)/poly(ethylene glycol) (PEG) 마이크로캡슐을 액증건조법으로 제조하고, PLA 마이크로캡슐에 PEG를 첨가함에 따른 분해거동, 크기분포 그리고 방출거동에 미치는 영향을 살펴보고자 하였다. 그 결과, PLA/PEG 공중합체는 PLA보다 친수성이 크게 나타났고, 낮은 유리전이 온도를 가짐을 알 수 있었다. PLA/PEG 마이크로캡슐의 표면은 PLA 마이크로캡슐보다 부드럽지 못했고, 제조된 PLA와 PLA/PEG 마이크로캡슐의 평균크기는 40과 57 μm 이었으며, 또한 구형의 형태를 나타내는 것이 image analyzer와 SEM을 통하여 관찰되었다. PLA/PEG 마이크로캡슐의 약물 방출거동은 UV/Vis. spectra를 통하여 살펴보고, 방출 속도는 PEG의 첨가에 따라 두드러지게 증가하였는데, 이는 친수성기의 증가와 PEG의 팽윤성으로 설명되어질 수 있다.

Abstract – In this work, biodegradable poly(L-lactide) (PLA)/poly(ethylene glycol) (PEG) microcapsules were prepared by emulsion solvent evaporation method. The effect of PEG segments on the degradation, size distribution, and release behavior of the microcapsules was studied. According to the experimental results, PLA/PEG copolymers were more hydrophilic and exhibited lower glass transition temperatures compared to PLA homopolymer. The surface of PLA/PEG microcapsules was not as smooth as that of PLA microcapsules. The mean diameters of the PLA and PLA/PEG microcapsules were 40 and 57 μm , respectively. The spherical forms were observed by image analyzer and scanning electron microscope (SEM). Drug release from microcapsules was determined by UV/Vis spectra. It was found that the drug release rates of the microcapsules were significantly increased with adding of PEG, which could be attributed to the increase in their hydrophilicity and swelling characteristics.

Keywords: Microcapsule, Poly(L-Lactide), Poly(Ethylene Glycol), Degradation, Drug Release

1. 서 론

생분해성 고분자를 이용한 마이크로캡슐은 약물전달 및 각종 기능성 물질의 전달에 있어 다양한 응용이 가능하기 때문에 최근 많은 관심을 끌고 있다[1]. 약물 전달용으로서 생분해성 마이크로캡슐의 적용은 지속적인 약물의 방출과 생분해성 때문에 환자에게 더욱 효과적인 약물 투여와 안전함 그리고 몇몇 경우에 있어서 치료상의 새로운 방법을 제

공한다[2]. 전통적인 방법은 고분자 기둥 안에 생리활성물질을 포함시키고 외과적인 수술에 의해 체내에 이식하는 방법이나 생리활성물질을 고분자로 캡슐화 시켜 피하에 주입시키는 방법이 있다[3].

PLA [poly(lactic acid)]와 PLGA [poly(lactic-co-glycolic acid)]는 생분해성 폴리에스테르로 지속적인 약물방출을 위한 이식물의 매트릭스로서 광범위하게 사용되어져 왔는데, 이들이 뛰어난 생체적합성을 가지고 있기 때문에 생체 적용재료 및 약물 전달용 등에 폭넓게 연구 되어지고 있다[4, 5].

지난 10년 동안, solvent evaporation[6, 7], phase-separation[8] 그리고 spray-drying[9, 10] 등의 다양한 방법들이 PLGA 또는 PLA 마이크로캡

[†]To whom correspondence should be addressed.
E-mail: psjin@kriict.re.kr

술의 제조에 이용되어져 왔다. 특히, solvent evaporation 방법은 제조공정이 쉽기 때문에 널리 사용되고 있지만, 때때로 수용성 물질에 대한 캡슐화 효율이 낮게 나타나고, initial burst가 나타나 초기에 많은 양의 심 물질이 방출되기도 한다[5].

이러한 고분자 매트릭스로부터의 초기 약물방출은 고분자 매트릭스를 통하거나 매트릭스 안으로 투과된 물에 의해 생성된 water-filled pore를 통한 약물의 확산에 의해 조절되고[11, 12], 이 과정은 고분자의 분자량, 공중합률, 제조방법, 심물질의 특성 그리고 고분자의 유리전이온도(T_g) 등 많은 인자들에 의해서 영향을 받는다고 알려져 있다[13-16]. 또한 위의 인자들은 마이크로캡슐의 분해에도 영향을 미치게 되는데 이러한 분해거동을 살펴보기 위하여 형태학적 관찰, 고분자 분자량의 변화, T_g 의 변화, water uptake 그리고 무게감소 등을 통한 연구가 활발히 진행되고 있다[17-19].

생분해성 폴리에스터의 분해는 여러 가지 과정에 의하여 일어나는데, 그 중 부식과정에 의한 분해는 약물의 확산과 방출을 가속시키기 때문에 생분해성 폴리에스터에 있어서 약물의 방출 메커니즘은 매우 복잡하며 부식에 의해 야기되는 약물의 방출은 예측하기 어렵고 또한 방출을 조절하기에 어려움이 따른다[16]. 일반적으로 생분해성 고분자와 polyethylene glycol(PEG)의 공중합체를 합성하거나 블렌딩을 통하여 고분자의 분해속도를 증가시키고, 분해산물의 산도(acidity)를 감소시키며, 고분자의 친수성을 증가시킬 수 있다고 알려져 있다[20].

따라서 본 연구에서는 L-lactide를 이용하여 생분해성 PLA를 합성하고 이를 이용하여 약물을 함유한 마이크로캡슐을 액중건조법으로 제조하고, 또한 PLA에 PEG의 친수성기 도입에 의한 마이크로캡슐의 분해거동, 크기분포 및 약물의 함유량 그리고 약물 방출거동에 미치는 영향을 살펴봄으로써 약물 전달용으로서의 효용성을 살펴보고자 한다.

2. 실험

2-1. 시약 및 재료

본 연구에서는 monomer로 L-lactide(Boehringer Ingelheim)를 사용하고 stannous octoate(F.W.: 405.11, d: 1.251, Aldrich Co.)를 촉매로 사용하여 고분자를 합성하여 마이크로캡슐의 벽재로 사용하였다. 합성된 poly(L-lactide) (PLA, $M_w/M_n=26,000/15,000$, m.p.: 170°C)와 PEG (M_w : 2,000, Kanto Chem. Co.)는 실험에 앞서 수분을 제거하였으며, PLA/PEG의 용매는 methylene chloride(Junsei Co.)를 사용하였다. 또한 유화제로 polyvinyl alcohol(PVA, degree of polymerization: 2,000, viscosity of 4% aqueous solution at 20°C: 35-45 cps, Kanto Chem. Co.) 2.5% 용액을 사용하였고, 심물질로 사용된 약물은 Fig. 1에 나타낸 바와 같이

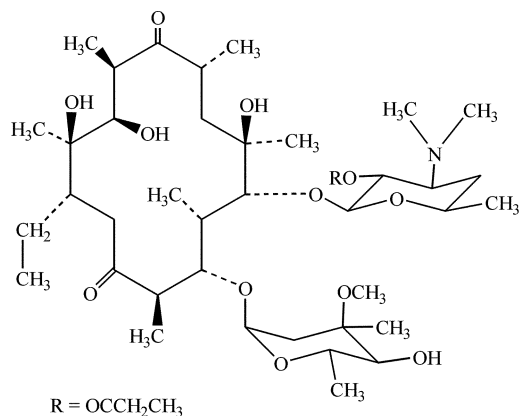


Fig. 1. Structure of 15-atom macrolide (erythromycin estolate).

macrolide계 항생제인 erythromycin estolate를 (주)신풍제약에서 공급 받았다.

2-2. PLA의 합성

Stannous octoate를 촉매로 사용하여 L-lactide와 PEG로부터 PLA와 PLA/PEG(PEG 5, 10 wt.%) 공중합체를 합성하였는데, 중합은 160°C에서 24 h 동안 실시하였고, monomer/catalyst의 비율은 1,500/1(mol/mol)의 조건으로 하였다.

합성된 고분자는 ¹H-NMR(300 MHz, Bruker DSX-300 spectrometer)을 사용하여 구조 및 PEG의 함량을 결정하였고, 시차열량주사기(DSC, Perkin Elmer DSC-6)를 사용하여 10°C/min의 승온속도로 질소분위기 하에서 T_g 의 변화를 관찰하였으며 겔 크로마토그래피(GPC, Waters 150C)를 사용하여 분자량을 측정하였다.

2-3. PLA와 PLA/PEG의 분해거동

PLA와 PLA/PEG의 분해거동을 살펴보기 위하여 각각의 시료 20 mg (M_0)을 0.02%의 sodium azide를 함유한 phosphate buffer solution(PBS, pH 7.4) 4 ml에 넣고 37°C로 조절된 항온조에 정치하였다. 시간별로 무게를 측정하기 위하여 원심분리기를 이용하여 2,000 rpm으로 10분 동안 처리하여 PBS로부터 고분자를 분리하고 증류수로 세척하는 과정을 2회 반복하여 얻어진 침전의 표면을 닦아내어 측정 한 무게(M_1)와 진공오븐에서 건조시켜 측정 한 무게(M_2)를 이용하여 식 (1)과 (2)에 의하여 water uptake와 mass loss를 각각 계산 하였다[16].

$$\text{Water uptake(\%)} = \frac{M_1 - M_2}{M_2} \times 100(\%) \quad (1)$$

$$\text{Mass loss(\%)} = \frac{M_0 - M_2}{M_0} \times 100(\%) \quad (2)$$

또한, PLA와 PLA/PEG(PEG 5 wt.%)의 pH 변화를 알아보기 위하여 10 그리고 20 mg의 PLA와 PLA/PEG를 0.02%의 PVA와 sodium azide를 함유한 10 mM PBS(pH 7.4) 4 ml에 넣고, 37°C로 조절된 항온조에 정치한 후 시간별로 pH meter를 이용하여 pH의 변화를 관찰하였다.

2-4. 마이크로캡슐의 제조

PLA와 PLA/PEG 마이크로캡슐을 제조하기 위하여 PLA 및 PLA/PEG 공중합체 각각 2 g을 methylene chloride(CH_2Cl_2) 20 ml에 용해시킨 다음, 이 용액에 분말형태의 약물 0.5 g을 넣어 용해시켰다. 이 용액을 2.5% PVA 용액 200 ml에 첨가하여 1,500 rpm의 속도로 4시간 동안 40°C에서 교반시켜 methylene chloride를 완전히 증발시키고 증류수로 3번 세척한 후 여과하고 건조하여 PLA와 PLA/PEG 마이크로캡슐을 제조하였고 주사전자현미경(SEM, JEOL JXA 840A)을 통하여 제조된 마이크로캡슐의 형태를 관찰하였다.

또한 제조된 마이크로캡슐의 크기분포를 알아보기 위하여 image analyzer(BMI Plus, Bum Mi Uni. Co.)를 사용하였으며, 약물의 함유량을 알아보기 위하여 제조된 마이크로캡슐을 methylene chloride에 용해시키고 UV/Vis(Scin Co. UV S2100) 흡광광도법을 사용하여 약물의 발색 피크인 280 nm에서 흡광도를 측정하여 약물의 함유량을 측정하였다.

2-5. 마이크로캡슐의 약물 방출특성 측정

PLA 및 PLA/PEG 마이크로캡슐의 방출거동을 관찰하기 위해서 10 ml ethyl alcohol에 0.2 g의 마이크로캡슐을 넣고, N₂ 가스를 1-2분간 주입하여 용존산소를 제거한 다음, 37°C로 조절된 항온조에 정치하였다. 시간에 따라 용액을 채취하여 UV/Vis(Scin Co. UV S2100) 흡광광도법으로 약물의 발색 피크인 280 nm에서 흡광도를 측정하여 용출된 약물의 양을 정량하여 약물방출 특성을 시험하였다.

Table 1. Molecular weight and T_g of the resulting copolymers with PLA/PEG ratio 0, 5, and 10 wt.% in feed

PEG contents in feed [wt. %]	PEG contents in copolymer (NMR) [wt. %]	Molecular weight (M_n) (GPC)	T_g [°C]
0	-	15,000	59.1
5	6.3	11,000	43.3
10	18.4	10,000	41.6

3. 결과 및 고찰

3-1. PLA의 합성

PLA와 PLA/PEG는 개환중합을 통하여 합성하였으며, PEG의 함량 (5, 10 wt.%)에 따른 영향을 Table 1에 나타내었다. 우선 분자량(M_n)에 미치는 영향을 알아보면, PEG의 함량이 0, 5 그리고 10 wt.%로 증가함에 따라 15,000, 11,000 그리고 10,000으로 각각 감소함을 알 수 있었고, T_g 또한 PEG의 함량이 0에서 10 wt.%로 증가함에 따라 59.1에서 41.6 °C로 감소한 것을 알 수 있었다. 이는 PEG의 함량이 증가함에 따라 PLA/PEG 공중합체의 분자량이 감소하게 되고 더욱 유연한 분자구조를 갖게 되었기 때문이라 판단된다. 그리고 PLA/PEG 공중합체의 합성에 있어서 초기에 5와 10 wt.%로 첨가한 PEG의 함량비가 합성 후에는 6.3과 18.4 wt.%로 증가한 것을 관찰할 수 있었는데, 이는 친수성 PEG의 함량이 증가함에 따라 lactide의 반응성을 더욱 감소시켜 PLA에 대한 PEG의 함량비가 오히려 초기보다 증가한 것으로 관찰된다.

3-2. PLA와 PLA/PEG의 분해거동

Fig. 2는 PLA와 PLA/PEG의 water uptake를 나타낸 것으로 PLA와 PLA/PEG사이에 현저한 차이가 관찰되었다. PLA와 PLA/PEG(PEG 18.4 wt.%)를 비교해 보았을 때 7, 15 그리고 31일로 시간이 지남에 따라 두 시료간의 water uptake 차이는 각각 8, 11 그리고 21%로 그 차이가 증가하였고, 31일이 지났을 때는 PLA보다 PLA/PEG(PEG 18.4 wt.%)가 약 두 배 정도 더 흡수한 것을 확인할 수 있었다. 이는 PEG의 여러 가지 특성, 즉, 낮은 분자량, 친수성 그리고 팽윤성의 특성 때문이라 사료된다.

Table 3은 PLA와 PLA/PEG의 무게감소 비율을 나타낸 것으로 PLA/PEG가 PLA보다 더욱 빠르게 분해되는 것을 알 수 있다. PLA의 경우에는 7, 14 그리고 21일로 시간이 지남에 따라 무게감소율은 각각 14, 24, 30%로 나타났으며 반면에 PLA/PEG(PEG 18.4 wt.%)의 경우에는 각각 31, 50 그리고 60%로 PEG가 첨가됨에 따라 무게감소 속도가 증가함을 알 수 있었다. 이는 PEG의 첨가로 인하여 친수성기가 도입되고 분자량이 감소하게 되며 또한 더욱 빠르게 가수분해반응이 일어나게 되

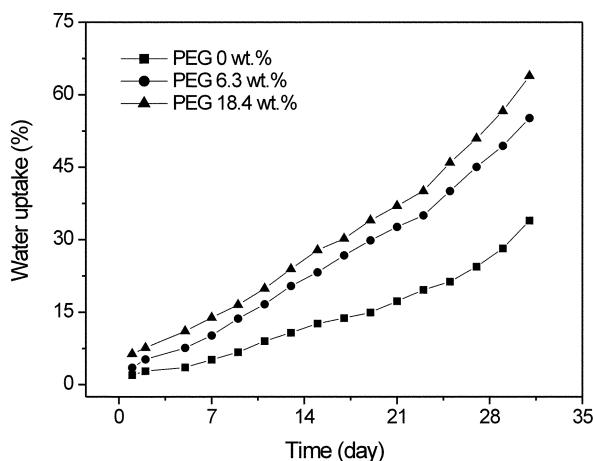


Fig. 2. Water uptake of PLA homopolymer and various PLA/PEG (6.3 and 18.4 wt.%) copolymers.

Table 2. Loading efficiency of prepared microcapsules with PLA homopolymer and various PLA/PEG (6.3 and 18.4 wt.%) copolymers

PEG contents [wt.%]	0	6.3	18.4
Loading efficiency [%]	42	48	56

Table 3. Mass loss (%) of PLA homopolymer and various PLA/PEG (6.3 and 18.4 wt.%) copolymers

Incubation time [days]	PEG contents [wt.%]		
	0	6.3	18.4
0	0.0	0.0	0.0
7	13.8	24.2	31.9
14	24.0	41.0	50.8
21	29.9	48.2	61.0

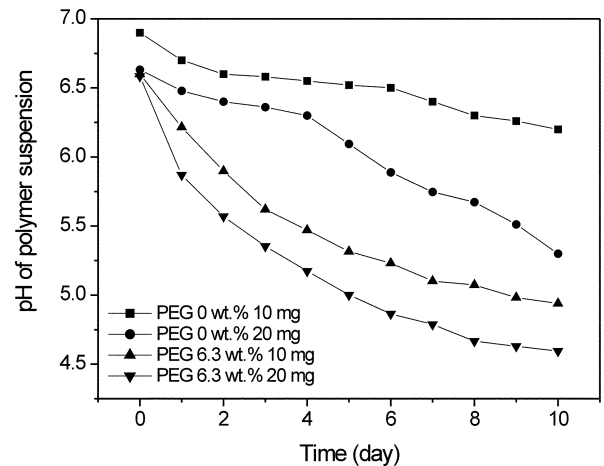
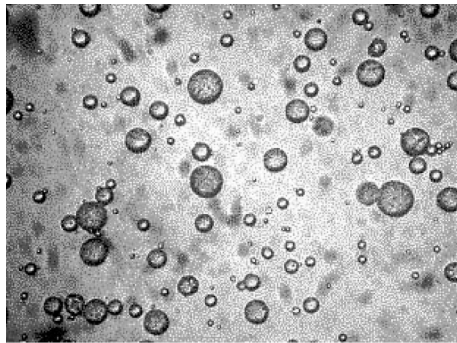


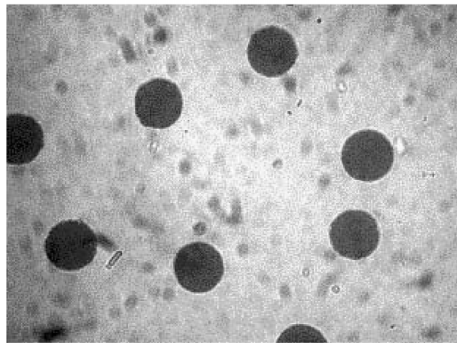
Fig. 3. The pH change in PLA homopolymer and PLA/PEG (6.3 and 18.4 wt.%) copolymers suspensions as a function of time.

어 무게감소율이 증가한 것으로 사료된다.

고분자 현탁액에서의 pH 변화는 고분자의 분해거동을 나타내는데 이용되어 지고 있는데[21], Fig. 3은 10 mM PBS에 PLA와 PLA/PEG (PEG 6.3 wt.%)를 각각 10 그리고 20 mg를 넣고 시간에 따른 현탁액의 pH 변화를 나타낸 것이다. 우선 10 mg의 PLA와 PLA/PEG를 비교해보면, PLA는 5일 동안 6.9에서 6.5로 감소를 하였고 이후 5일간 다시 6.2로 pH가 감소하였고, PLA/PEG는 10일 동안 6.6에서 5.3으로 pH가 감소한 것을 알 수 있다. 20 mg의 PLA와 PLA/PEG를 비교해보았을 때, PLA는 10일 동안 pH가 6.6에서 5.3으로 감소하였고, PLA/PEG의 경우에는 6.6에서 4.6으로 감소하였다. 즉, 10 mg일 때보다 20 mg일 때 pH의 변화가 크게 나타났으며, 또한 PLA보다 PLA/PEG의 pH 변화가 더욱 크게 나타남을 알 수 있는데, 이와 같은 pH의 변화가 나타나는 것은 PLA의 carboxylic acid 말단기들이 PLA 매트릭스를 통하여 투과되는 물과 bulk한 매질로 확산되는 hydrogen 이온에 의해 빠르게 이온화되기 때문으로 PEG가 첨가됨에 따라 위와 같은 반응이 더욱 가속되기 때문으로 판단된다.



(a)



(b)

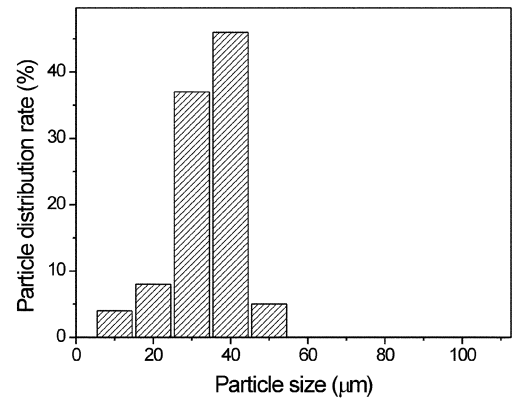
Fig. 4. Image analysis of prepared microcapsules; (a) PLA and (b) PLA/PEG (6.3 wt.%) microcapsules.

3-3. 마이크로캡슐의 제조

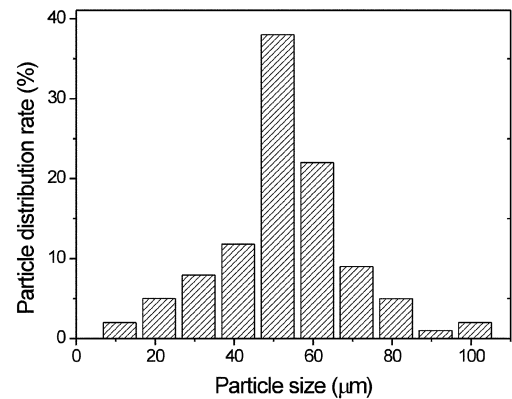
Fig. 4는 PLA와 PLA/PEG(PEG 6.3 wt.%) 마이크로캡슐의 image analyzer 사진을 나타낸 것으로 PEG가 첨가됨에 따라 마이크로캡슐의 크기가 증가한 것을 관찰할 수 있었다. Fig. 5는 PLA와 PLA/PEG(PEG 6.3 wt.%)로 제조한 마이크로캡슐의 크기 분포를 나타낸 것으로 PLA의 경우 30-40(± 5) μm 의 크기에 대부분이 분포함을 알 수 있고, PLA/PEG (PEG 6.3 wt.%)는 50-60(± 5) μm 크기의 마이크로캡슐이 많이 제조되었으나 그 분포는 작게는 10(± 5)에서 크게는 100(± 5) μm 까지 넓은 분포로 제조되었음을 알 수 있었다. 또한 마이크로캡슐의 평균 크기는 6.3 wt.%의 PEG가 첨가됨에 따라 40에서 55 μm 로 증가함을 확인할 수 있었다. 위와 같은 결과들로부터 PEG가 첨가됨에 따라 마이크로캡슐의 크기가 증가하였으며, 크기의 분포 및 평균크기가 증가함을 알 수 있는데, 이는 PEG의 팽윤성으로 설명될 수 있고, PEG가 첨가됨에 따라 water uptake가 증가하게 되어 위와 같은 결과가 나타난 것으로 관찰된다.

Fig. 6은 진공오븐에서 완전하게 건조된 PLA와 PLA/PEG 마이크로캡슐의 SEM 사진을 나타낸 것으로 PLA 마이크로캡슐은 비교적 깨끗하고 부드러운 표면을 나타내는 반면 PLA/PEG 마이크로캡슐의 경우 표면에 함몰된 부분이 관찰되는데 이는 PEG의 첨가로 인해 제조과정에서 water uptake로 인하여 팽윤되었던 마이크로캡슐의 수분이 제거되면서 수축되어 벽체의 함몰이 일어난 것으로 판단된다.

약물의 함유량은 약물방출에 영향을 미치는 중요한 인자로서 약물의 함유량이 높을수록 약물의 방출속도는 더욱 빨라지게 된다. Table 3은 제조된 PLA와 PLA/PEG(6.3, 18.4 wt.%) 마이크로캡슐의 약물 함유량을 나타낸 것으로 본 연구에 사용된 약물은 친수성을 나타내는 항생제로 PLA 마이크로캡슐의 경우에는 42%의 함유량을 나타내었고, PLA/PEG 마이크로캡슐은 PEG의 함량이 6.3에서 18.4 wt.%로 증가함에 따라 48에서 56%로 증가함을 알 수 있었다. 이는 PLA는 소수성의 상(phase)만을 가지고 있는 반면에 PEG가 첨가된 PLA/PEG(5, 10 wt.%)

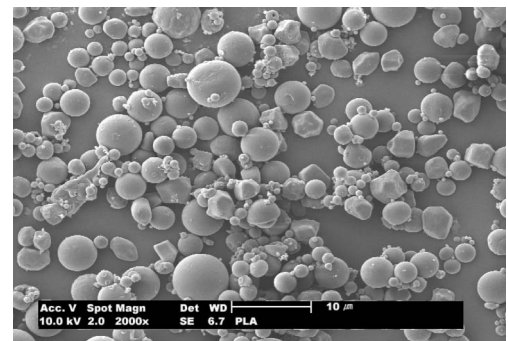


(a)



(b)

Fig. 5. Particle distribution rate (%) of prepared microcapsules; (a) PLA and (b) PLA/PEG (6.3 wt.%) microcapsules.



(a)



(b)

Fig. 6. SEM photograph of prepared microcapsules; (a) PLA and (b) PLA/PEG (6.3 wt.%) microcapsules.

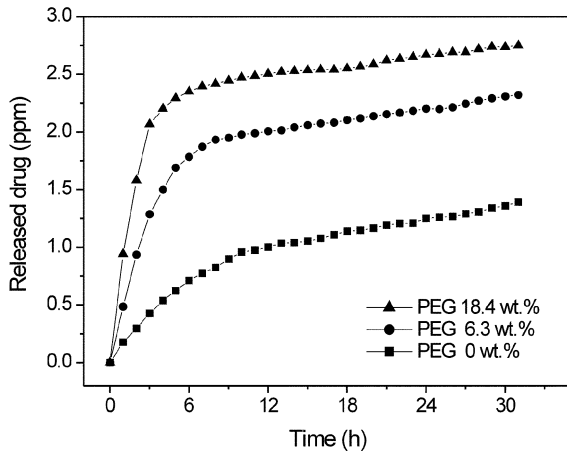


Fig. 7. Drug release from prepared microcapsules with PLA homopolymer and various PLA/PEG (6.3 and 18.4 wt.%) copolymers.

의 경우에는 친수성과 소수성의 두 상을 모두 보유하고 있고 또한 PEG의 함량이 증가함에 따라 친수성기가 더욱 증가하였기 때문에 약물의 함유량이 증가한 것으로 관찰된다.

3-4. 약물 방출거동

Fig. 7은 PLA와 PLA/PEG(PEG 6.3, 18.4 wt.%) 마이크로캡슐 0.2 g의 *in vitro*에서의 30시간 동안의 약물 방출거동을 나타낸 것으로 PLA 마이크로캡슐의 경우 비교적 균일한 속도로 약물이 방출이 되고 있음을 알 수 있는데, PEG가 첨가됨에 따라 initial burst가 나타나게 되고 PEG의 함량이 6.3에서 18.4 wt.%로 증가함에 따라 initial burst의 크기가 더욱 커진 것을 관찰할 수 있었다. PLA 마이크로캡슐은 6시간 동안 0.7 ppm의 약물이 방출되고 12시간 후에는 1.0 ppm 그리고 30시간 후에는 약 1.4 ppm의 약물이 방출되었다. PLA/PEG의 경우에는 PLA와 비교하였을 때 더욱 빠른 속도로 약물 방출이 일어나 PEG 6.3 그리고 18.4 wt.%에서 6, 12 그리고 30시간이 지난 후에 각각 1.7, 2.0 그리고 2.3 ppm과 2.3, 2.5 그리고 2.7 ppm의 약물이 방출됨을 알 수 있었다. 결과적으로, PLA/PEG가 PLA 마이크로캡슐보다 더욱 빠른 방출을 나타냄을 알 수 있는데, 이는 방출거동과 관계가 되어지는 water uptake와 약물의 함유량 등과 같은 결과를 통하여 예측된 결과로 ethylene glycol의 친수성 및 높은 가수분해 속도, 그리고 팽윤성의 특성, 즉, PEG의 함량이 증가함에 따라 PLA/PEG 마이크로캡슐의 친수성기와 ethyl alcohol과의 상호작용 및 가수분해 속도의 증가로 인하여 약물 방출속도가 빨라진 것으로 판단된다.

4. 결 론

본 연구에서는 생분해성 PLA와 PLA/PEG 공중합체를 합성하고 이를 이용하여 액중건조법으로 마이크로캡슐을 제조하였고, PEG의 첨가에 따른 영향으로 분해거동, 마이크로캡슐의 크기분포, 약물 함유량 그리고 약물 방출거동에 대하여 고찰하였다.

분해거동을 살펴보면 water uptake는 시간이 지남에 따라 PLA와 PLA/PEG의 차이가 더욱 크게 벌어졌고, 무게감소의 경우 PLA보다 PLA/PEG가 더욱 빠르게 일어났으며, PLA와 PLA/PEG 현탁액의 pH의 변화를 살펴보았을 때 시간이 지남에 따라 pH가 감소됨을 확인할 수 있었는데 PLA보다 PLA/PEG가 더욱 빠르게 감소됨을 알 수 있었다. 제조된 마이크로캡슐의 크기분포 및 형태 그리고 약물 함유량은 PEG가 첨가됨에 따라 마이크로캡슐의 크기가 커졌고 형태는 PEG의 팽윤성으

로 인하여 함몰된 부분이 표면에서 관찰되었으며, 약물의 함유량은 PEG의 함량이 증가함에 따라 증가하였다. 약물 방출속도 또한 PEG의 함량이 증가함에 따라 증가하였고 initial burst가 관찰되었다. 본 연구를 통하여 고분자를 이용한 마이크로캡슐의 제조에 있어 친수성기의 도입은 분해 및 약물의 방출에 있어 더욱 빠른 속도로 일어나게 할 수 있음을 알 수 있었다.

참고문헌

1. Arshady, R., "Microspheres Microcapsules and Liposomes," Citus Books, London(1999).
2. Langer, R., "New Methods of Drug Delivery," *Science*, **249**, 1527 (1990).
3. Gombotz, W. R. and Pettit, D. K., "Biodegradable Polymers for Protein and Peptide Drug Delivery," *Bioconjug. Chem.*, **6**, 332(1995).
4. Dunn, R. L., English, J. P., Strobel, J. D., Cowsar, D. R. and Tice, T. R., "Preparation and Evaluation of Lactide/glycolide Copolymers for Drug Delivery, in Polymers in Medicine," vol. 3, eds. C. Migliaresi et al., Elsevier, Amsterdam, 149-160(1988).
5. Huang, Y. Y., Chung, T. W. and Tzeng, T. W., "A Method using Biodegradable Polylactides/polyethylene Glycol for Drug Release with Reduced Initial Burst," *Int. J. Pharm.*, **182**, 93(1999).
6. Dodmeier, R. and McGinity, J. W., "The Preparation and Evaluation of Drug Containing Poly(D,L-lactide) Microspheres Formed by the Solvent Evaporation," *Pharm. Res.*, **4**, 465(1987).
7. Juni, K., Ogata, J., Nakano, M., Nakano, T. Y., Ichihara, T., Mori, K. and Akagi, M., "Preparation and Evaluation in Vitro and in Vivo of Poly(lactic acid) Microspheres Containing Doxorubicin," *Chem. Pharm. Bull.*, **33**, 313(1985).
8. Ruiz, J. M., Tissier, B. and Benoit, J. P., "Microencapsulation of Peptide: A Study of the Phase Separation of Poly(D,L-lactic acid-co-glycolic acid) Copolymers 50/50 by Silicone Oil," *Int. J. Pharm.*, **49**, 69(1989).
9. Bodmeier, R. and Chen, H., "Preparation of Biodegradable Polylactide Microparticles Using a Spray-drying Techniques," *J. Pharm. Pharmacol.*, **40**, 754(1988).
10. Brandau, T., "Preparation of Monodisperse Controlled Release Microcapsules," *Int. J. Pharm.*, **242**, 179(2002).
11. Athanasiou, K. A., Niederauer, G. G. and Agrawal, C. M., "Sterilization, Toxicity, Biocompatibility and Clinical Applications of Polylactic acid/polyglycolic Acid Copolymers," *Biomaterials*, **17**, 93(1996).
12. Park, S. J., Shin, Y. S. and Lee, J. R., "Preparation and Characterization of Microcapsules Containing Lemon Oil," *J. Colloid Interface Sci.*, **241**, 502(2001).
13. Jalil, R. and Nixon, J. R., "Biodegradable Poly(lactic acid) and Poly(lactide-co-glycolide) Microcapsules: Problems Associated with Preparative Techniques and Release Properties," *J. Microencapsul.*, **7**, 297(1990).
14. Okada, H., Miyamoto, M., Heya, T., Inoue, Y., Kamei, S., Ogawa, Y. and Taguchi, H., "Drug Delivery using Biodegradable Microspheres," *J. Control. Release*, **28**, 121(1994).
15. Omelezuk, M. O. and McGinity, J. W., "The Influence of Polymer Glass Transition Temperature and Molecular Weight on Drug Release from Tablets Containing Poly(D,L-lactic acid)," *Pharm. Res.*, **9**, 26(1992).
16. Shah, S. S., Cha, Y. and Pitt, C. G., "Poly(glycolic acid-co-D,L-lactic acid): Diffusion or Degradation Controlled Drug Delivery," *J. Control. Release*, **38**, 261(1992).

17. Mauduit, J., Bukh, N. and Vert, M., "Gentamycin/poly(lactic acid) Blends Aimed at Sustained Release Local Antibiotic Therapy Administered Per-operatively. II. The Case of Gentamycin Sulfate in High Molecular Weight Poly(D,L-lactic acid) and Poly(L-lactic acid)," *J. Control. Release*, **23**, 221(1993).
18. Esposito, E., Cortesi, R., Bortolotti, F., Menegatti, E. and Nastruzzi, C., "Production and Characterization of Biodegradable Microparticles for the Controlled Delivery of Proteinase Inhibitors," *Int. J. Pharm.*, **129**, 263(1996).
19. Li, S. M., Garreau, H. and Vert, M., "Structure-Property Relationships in the Case of Degradation of Massive Poly(α -hydroxy acids) in Aqueous Media. Part 1: Poly(D,L-lactic acid)," *J. Mater. Sci.: Mater. Med.*, **1**, 123(1990).
20. Zhu, K. J., Lin, X. and Yang, S., "Preparation, Characterization, and Properties of Polylactide(PLA)-Poly(ethylene glycol)(PEG) Copolymers: A Potential Drug Carrier," *J. Appl. Polym. Sci.*, **39**, 1(1990).
21. Sah, H. and Chien, Y. W., "Effect of H^+ Liberated from Hydrolytic Cleavage of Polyester Microcapsules of Their Permeability and Degradability," *J. Pharm. Sci.*, **84**, 1353(1995).