

Polyamide Microcapsule의 성질과 서방성

김계용 · 김진홍 · 성용길* · 조종수**

=Abstract=

Sustained Drug Release of Polyamide Microcapsules

Kea-Yong Kim, Jin-Hong Kim, Yong-Kiel Sung*, Chong-Su Cho**

Polyamide microcapsules were designed for a sustained drug release. As a model, riboflavin was encapsulated in polyamide microcapsules. Polyamide microcapsules were prepared from diamines and acid dichlorides by the interfacial polycondensation reaction.

The diamines used in this works were ethylenediamine and 1,6-hexamethylenediamine. Sebacylchloride and terephthaloylchloride were employed as acid dichlorides.

The following parameters were studied; the release of several kinds of polyamide microcapsules; the various concentrations of diamines and acid dichlorides; the various concentrations of surfactants; the various pH range of sink solution during the dissolution test.

The release amount of riboflavin from aromatic polyamide microcapsule was higher than that of aliphatic polyamide microcapsule.

The release rate of riboflavin from the polyamide microcapsule was decreased with increase of concentration of diamines, acid dichlorides and surfactants which is used for preparing polyamide microcapsule. Release riboflavin from polyamide microcapsule was lower at pH 7 than pH 2 in sink-solution for dissolution test.

1. 서 론

최근 확산, 화학반응, 용해성등의 성질을 이용하

여 약물의 전달을 지속적으로 지연시키려는 제한방출 시스템이 1960년대 부터 연구되었다¹⁻⁷⁾.

천연 또는 합성 고분자 물질로 보호피막을 형성한 미소입자로 된 마이크로캡슐이 제한방출 시스템에 이용되고 있다. 마이크로캡슐은 주위환경으로부터 색, 맛, 냄새등을 차단하거나 약물의 변질을 보호하고 물질의 독성을 완화하며 지속적으로 필요한 약물을 정해진 방출시킬 수 있다.

마이크로캡슐은 1950년 NCR에 의해서 무카야본 타자지를 개발한 이래로 의약, 농약, 그 밖의 산업

〈접수 : 1987년 12월 15일〉

한양대학교 공업화학과
Dept. of Industrial Chemistry, Hanyang University

* 동국대학교 화학과
* Dept. of Chemistry, Dongguk University

** 전남대학교 고분자공학과

** Dept. of Polymer Eng. Chonnam National University
versity

분야에 사용이 되고 있다.

마이크로캡슐을 제한방출시스템에 이용할 경우 내용물의 방출속도는 피막물질을 적당하게 선택할 경우 또는 막의 두께를 조절하여 투과성을 변화시킬 수 있다.

마이크로캡슐의 재료로 이용되는 고분자는 젤라틴, 셀룰로오스, 폴리아미드 등이 있다.

마이크로캡슐의 제조방법은 계면중합등의 화학적 방법, 피막용 고분자 용액의 용해성을 이용하는 물리화학적 방법 및 기계적인 방법이 이용되고 있다.

폴리아미드 마이크로캡슐은 서방성 의약품 제조 외에 인공세포, 인공적혈구, 인공장기 등에 이용하기 위한 연구도 진행되고 있다^{8,9)}.

본 연구에서는 비타민 B₂인 리보플라빈을 폴리아미드에 혼합하여 마이크로캡슐화한 다음 폴리아미드의 화학적 구조, 모노머의 농도, 유화제의 농도 및 방출액의 pH가 리보플라빈 방출 속도에 미치는 영향을 검토하였다.

2. 실험

2-1. 시 약

본 실험에서는 화학구조와 화학적, 물리적 성질이 잘 알려져 있어 비색계로 정량할 수 있는 리보플라빈(Junsei Chemical Co.)을 심물질로 사용하였다.

디아민으로는 1,2-ethylene diamine(Hayashi Pure Chemical Industrial Co.)과 1, 6-hexamethylene diamine(Waco Pure Chemical Industrial Co.)을 각각 감압증류하여 사용하였다. 용매로는 클로로포름(Junsei Chemical Co. Ltd)과 시클로헥산(Junsei Chemical Co. Ltd)을 상압증류하여 사용하였다. 유화제로는 Tween 20(HLB : 16.7)과 Arlacel 83(HLB : 3.7)을 사용하였다.

2-2. 산염화물의 합성¹⁰⁾

지방족 폴리아미드와 방향족 폴리아미드를 합성하기 위하여 sebacic acid와 terephthalic acid를 원료로 산염화물을 합성하였다. 300ml 삼구 플라스크에 0.3mol(60.675 g)의 sebacic acid와 반응을 촉진시키기 위해서 소량의 디메틸포름아미드(DMF)를 첨가하여 80°C에서 0.5mol(36.01ml)의 티오닐클

로리드를 적하시키면서 4시간 반응시켰다. 반응 혼합물로부터 잔류 티오닐클로리드를 감압증류로 제거하여 sebacoyl chloride를 얻었다. terephthaloyl chloride의 합성도 sebacoyl chloride의 합성법과 유사한 방법으로 합성하였다. 1mol(116.13 g)의 tere-

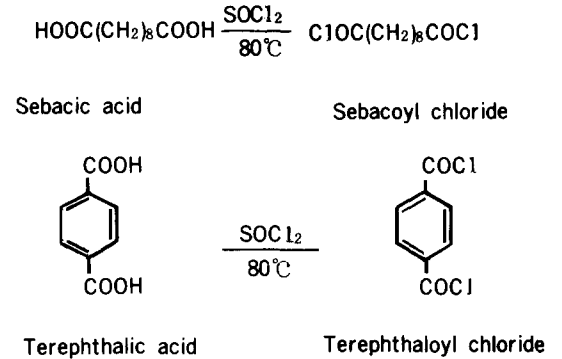


Fig. 1. Synthesis of acyl chloride

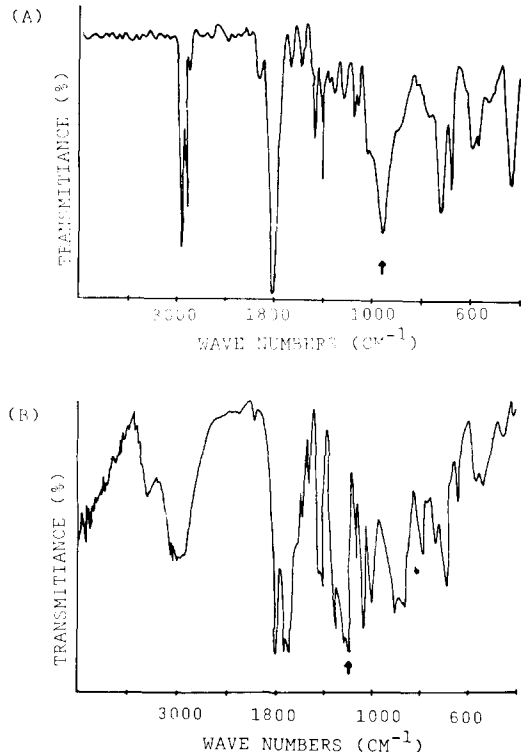


Fig. 2. IR spectra ;
(A) sebacoyl chloride
(B) terephthaloyl chloride

phthalic acid와 1.5mol(110ml)의 티오닐클로리드로부터 terephthaloyl chloride를 합성하였다. Fig. 1에 acyl chloride의 반응식을 나타내었다. 합성한 acyl chloride를 IR로 측정할 결과 sebacoyl chloride의 경우에는 980cm^{-1} 에서 아실기를 반영하는 스펙트럼을 확인하였으며 terephthaloyl chloride의 경우에는 870cm^{-1} 에서 p-카르보닐기와 980cm^{-1} 의 아실기를 반영하는 스펙트럼을 확인하였다(Fig. 2).

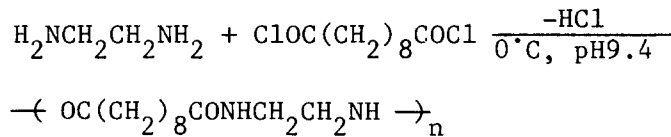
2-3. 폴리아미드 마이크로캡슐의 제조¹¹⁻¹⁴⁾

계면중합법으로 폴리아미드를 제조하였다. 0°C로

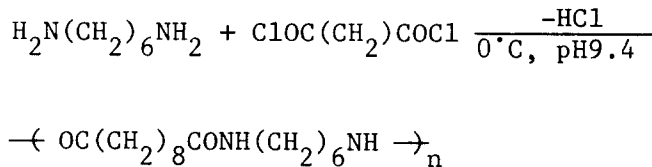
온도를 일정하게 한 용기내에 시클로헥산/클로로포름(부피비 3:1) 혼합 유기용매 100ml와 유화제인 Arlacel 83을 넣어 교반한 다음 미리 준비한 Na_2CO_3 완충용액(pH 9.4)에 0.3g의 리보플라빈과 1, 2-ethylene diamine 또는 1, 6-hexamethylene diamine을 녹인 수용액 20ml를 가하고 400rpm으로 교반하여 w/o 에멀전을 만들었다. 이 에멀전 용액에 동일한 혼합 유기용매에 녹인 sebacoyl chloride 또는 terephthaloyl chloride를 적하하면서 10분간 반응시켰다. 100ml의 혼합유기용매를 추가하여 2시간 교반시켜준 다음 원심분리하여 마이크로캡슐을 제

온도를 일정하게 한 용기내에 시클로헥산/클로로포름(부피비 3:1) 혼합 유기용매 100ml와 유화제인 Arlacel 83을 넣어 교반한 다음 미리 준비한 Na_2CO_3 완충용액(pH 9.4)에 0.3g의 리보플라빈과 1, 2-ethylene diamine 또는 1, 6-hexamethylene diamine을 녹인 수용액 20ml를 가하고 400rpm으로 교반하여 w/o 에멀전을 만들었다. 이 에멀전 용액에 동일한 혼합 유기용매에 녹인 sebacoyl chloride 또는 terephthaloyl chloride를 적하하면서 10분간 반응시켰다. 100ml의 혼합유기용매를 추가하여 2시간 교반시켜준 다음 원심분리하여 마이크로캡슐을 제

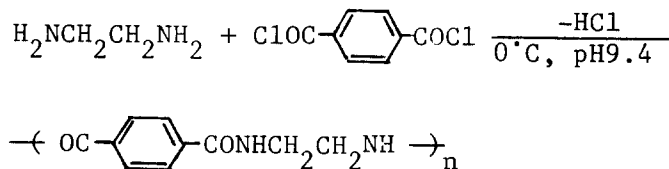
1. Poly(ethylene sebacamide)



2. Poly(hexamethylene sebacamide)



3. Poly(ethylene terephthalamide)



4. Poly(hexamethylene terephthalamide)

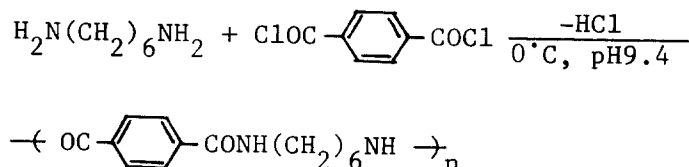


Fig. 3. Polymerization of polyamide

조하였다.

마이크로캡슐벽에 묻어있는 유기용매를 아세톤과 물로 여러번 씻고 건조기에서 24시간 건조시켜 방출실험에 사용하였다. Fig. 3에 poly(ethylene sebacamide), poly(hexamethylene sebacamide), poly(ethylene terephthalamide) 및 poly(hexamethylene terephthalamide)의 합성방법을 나타내었다.

Fig. 4에는 폴리아미드 마이크로캡슐의 제조방법

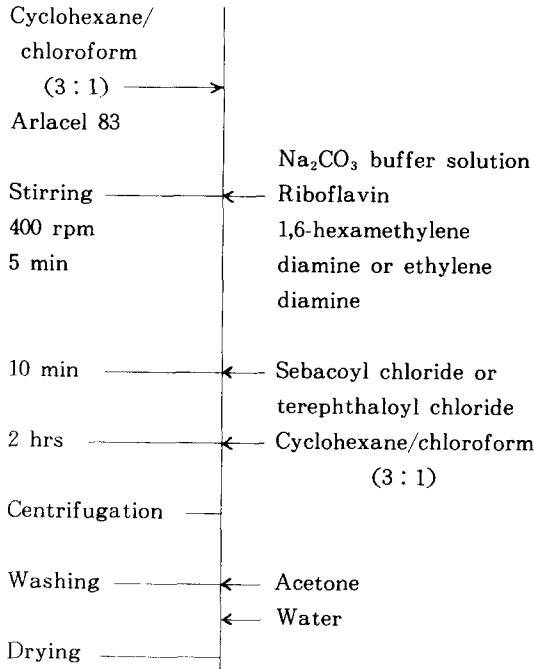
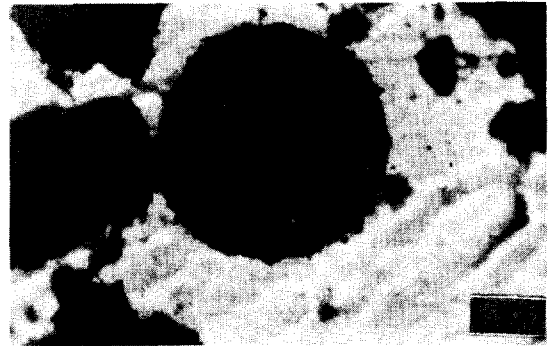


Fig. 4. Preparation of polyamide microcapsule

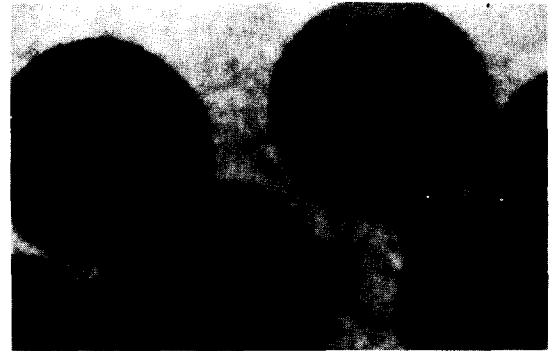
을 나타내었다. 마이크로캡슐 제조시 생성되는 염화수소는 Na₂CO₃ 완충용액으로 중화하여 제거하였다. 마이크로캡슐의 크기는 광학현미경으로 측정하였다(Fig. 5). 측정된 마이크로캡슐의 평균크기는 250~500 μ m였다. 또한 마이크로캡슐속의 리보플라빈의 양을 측정하기 위하여 마이크로캡슐을 막자사발로 분쇄하여 물로 리보플라빈을 용출시킨 후 일정량을 채취하여 측정하였다^{15,16}. 리보플라빈은 약 20~30%가 들어 있었다.

2-4. 방출 실험

Fig. 6과 같은 장치를 사용하여 37°C로 유지한 항온조내에서 방출실험을 하였다. 방출액으로는 HCl-



(a)



(b)

Fig. 5. Optical micrographs of poly(ethylene sebacamide) microcapsule (A) 0.4M (B) 0.8M

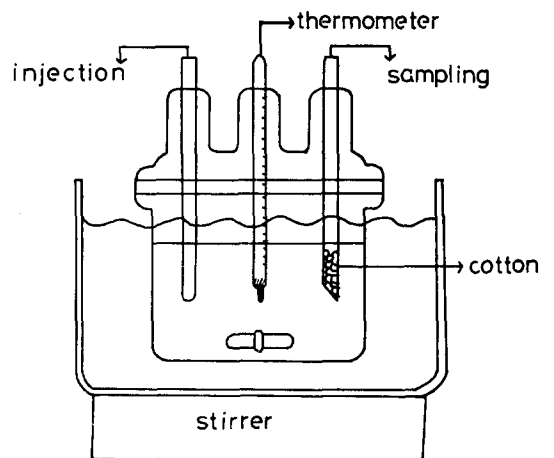


Fig. 6. Apparatus for the dissolution test

KCl 완충용액(pH 2)과 K₂HPO₄-KH₂PO₄ 완충용액(pH 7)을 사용하였으며 방출실험은 먼저 방출액에

유화제인 Tween 20을 넣고 마이크로캡슐을 분산시킨 다음 시간에 따라 일정량을 채취하여 방출된 리보플라빈의 농도를 비색계로 정량하였다. 방출액의 조건을 일정하게 하기 위해서 채취한 양만큼을 신선한 방출액으로 보충하였다. 농도 측정시 리보플라빈의 측정 파장은 최대 흡수 파장인 444nm로 하였다¹⁷⁾.

3. 결과 및 고찰

3-1. 화학구조의 영향

모노머의 농도가 0.4M인 폴리아미드의 경우에는 리보플라빈의 방출시간이 120~300분이었으며 약 90%까지 방출되었다. 초기의 방출속도는 급격히 증가하였다가 30분 후부터 평형상태에 도달하였으며 이때의 방출속도는 약 10^{-6} (mol/min)이었다. Fig. 7에 폴리아미드의 종류에 따른 리보플라빈의 방출속도를 나타내었다. 방출실험시에 사용한 유화제 Tween 20은 마이크로캡슐막을 친수성으로 만들어 준다. 친수성으로 된 막의 분자사슬간의 공간을 방출액이 채워주게 되고, 방출액이 채워진 분자사슬간의 공간을 통해서 약의 방출이 일어나게 된다. 따라서 이 분자사슬 공간의 크기가 방출속도에 영향을 미친다고 예상이 된다. 본 실험에서는 아미드 결

합사이의 반복단위 길이를 변화시켜주기 위해서 탄소수 2개인 에틸기와 탄소수 6개인 헥실기를 도입시켜서 아미드 결합 길이가 방출속도에 미치는 영향을 알아 보았다. Poly(hexamethylene sebacamide) 마이크로캡슐은 poly(ethylene sebacamide) 마이크로캡슐보다 아미드결합의 반복단위의 길이가 길고 유연성 때문에 분자사슬사이의 공간이 크게 됨에 따라서 방출속도가 빨라진다. 또한 poly(ethylene terephthalamide)와 poly(hexamethylene terephthalamide)의 경우에서도 같은 경향을 나타낸다. 또 폴리머분자사슬중의 부피가 큰 방향족 poly(ethylene terephthalamide) 및 poly(hexamethylene terephthalamide)로 만든 마이크로캡슐과 지방족인 poly(ethylene sebacamide) 및 poly(hexamethylene sebacamide) 마이크로캡슐로부터 리보플라빈의 방출속도를 비교하였다. 방향족계 폴리아미드 마이크로캡슐은 지방족계 폴리아미드 마이크로캡슐보다 방출속도가 빨랐다. 이는 부피가 큰 방향족이 분자사슬 공간에 도입됨에 따라 분자사슬 공간이 커지게 되어 빠른 방출이 일어난다고 예상이 된다. 따라서 폴리아미드 마이크로캡슐에서의 리보플라빈의 방출은 폴리아미드의 반복단위의 길이가 길어질수록 또는 분자사슬중에 부피가 큰 방향족이 도입됨에 따라 방출속도가 빨라짐을 알 수 있다.

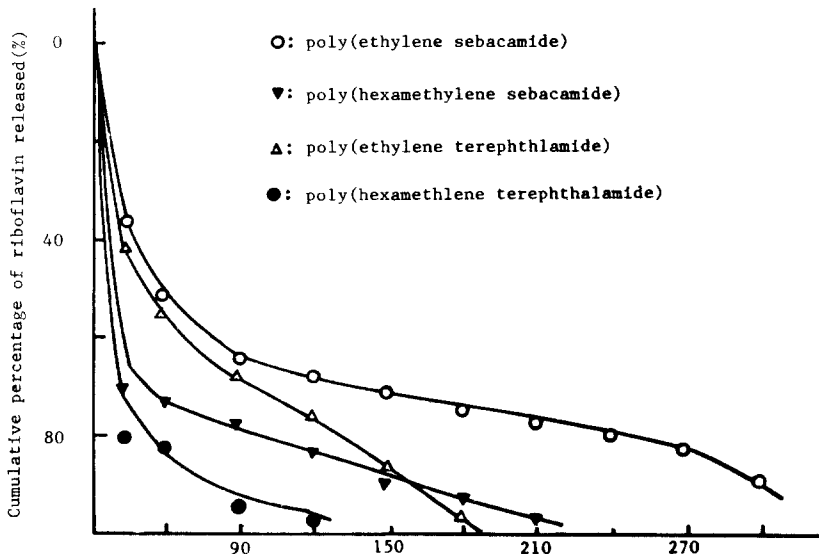


Fig. 7. Effect of chemical structure on polyamide microcapsule

3-2. 모노머 농도의 영향

일반적으로 계면중합법의 최적중합조건을 얻기위해서는 여러가지 조건을 고려하여야 한다¹⁸⁾. 예를 들면 각상에서 모노머의 농도, 반응속도, 용해도, 용매나 모노머의 순도 및 분배계수 등을 조절해야 한다. 일정한 용매와 일정한 반응온도에서 모노머의 농도변화에 따른 방출속도의 변화를 알아보기 위해 반응용매로는 시클로hex산/클로로포름(부피비 3 : 1)의 혼합유기용매와 물을 사용하고 반응온도는 0°C로 하여 반응모노머인 디아민과 산염화물의 농도를 변화시키면서 폴리아미드 마이크로캡슐을 제조하여 방출속도의 변화를 알아 보았다. 수용액중에서의 디아민의 농도가 증가함에 따라 유기용매로 이동하는 디아민의 양이 증가하고 따라서 산염화물과 반응할 확률이 증가되어 심물질(리보플라빈) 주위에 치밀한 침적이 일어나게 된다. 따라서 Fig. 8에 나타낸 것처럼 각상에서의 모노머의 농도가 증가함에 따라 방출속도가 감소함을 알 수 있었다.

3-3. 유화제 농도의 영향

Fig. 9에 나타낸 것처럼 마이크로캡슐화할 때 사용한 유화제의 농도가 증가함에 따라 방출속도는 감소하였다. 반응모노머인 디아민과 산염화물은 계면중합할 때 산염화물 수용액에 대한 용해도가 작

기 때문에 반응은 수용액과 유기용매간의 계면에서 일어난다. 유화제의 양을 증가시키면 수용액중에 있는 디아민이 유기용매로의 이동속도가 증가되어 반응하는 디아민의 양이 증가된다. 또 유화제의 양이 증가하면 마이크로캡슐 입자의 크기가 균일해진다. 유화제를 사용하지 않으면 마이크로캡슐화할 때에 w/o 에멀전의 응집이 일어나서 마이크로캡슐을 얻을 수 없었으며 혼합유기용매에 1%이상의 유화제를 사용하면 마이크로미셀이 형성되어 마이크로캡슐을 얻을 수 없었다. 즉 계면중합시에는 유화제의 선택, 유화제의 양 등에 따라 방출속도가 변화한다고 생각된다. 따라서 유화제합량에 따른 리보플라빈의 방출속도를 검토하기 위하여 시클로hex산/클로로포름(부피비 3 : 1)혼합용매에 대해서 유화제의 농도를 0.05%, 0.1% 및 0.2%로 하여 제조한 poly(ethylene sebacamide)마이크로캡슐의 방출속도를 Fig. 9에 나타내었다. 유화제의 양이 증가함에 따라 방출속도가 감소하는 경향을 나타내고 있다.

3-4. 방출액 pH의 영향

일반적으로 약이 체내에 투여되면 위장, 소장, 대장등의 경로를 통해서 약이 흡수, 배설된다. 이때 체내에서의 약의 흡수에 영향을 주는 인자중에는 각 부위에서의 pH가 중요하다. 위장에서의 pH는 1~2 정도이며 소장에서의 pH는 5~7 정도이다. 따

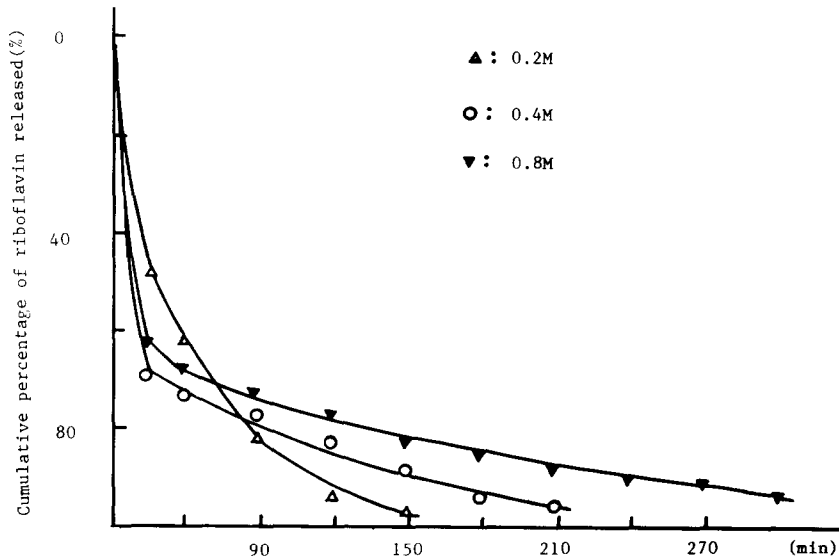


Fig. 8. Effect of molar ratio on poly(ethylene sebacamide) microcapsule

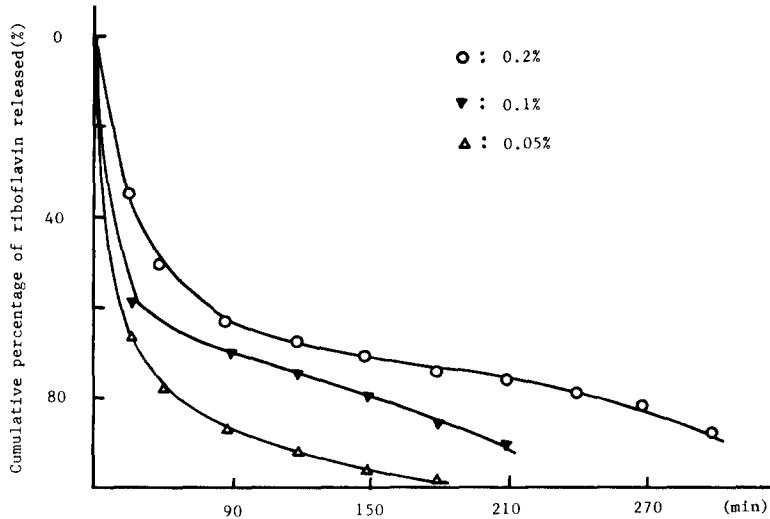


Fig. 9. Effect of surfactant concentration on poly(ethylene sebacamide) microcapsule

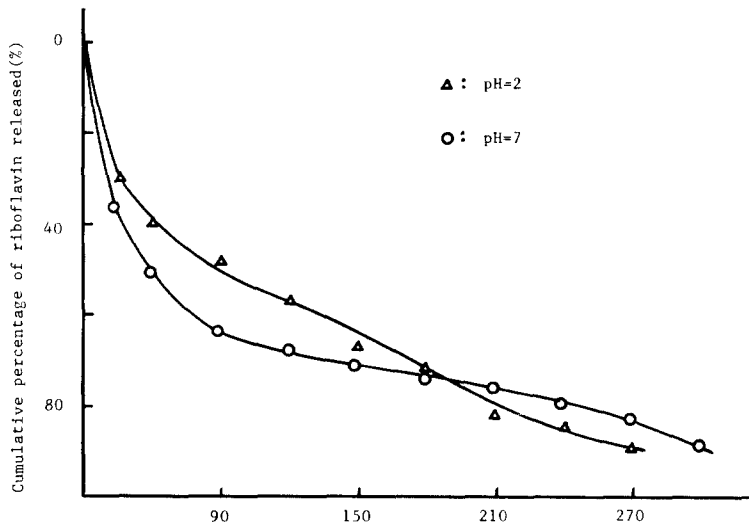


Fig. 10. Effect of pH on poly(ethylene sebacamide) microcapsule

라서 마이크로캡슐로부터의 약의 방출속도를 검토하기 위하여 체내의 위장과 소장의 pH와 유사한 조건인 pH 2와 pH 7에서 리보플라빈의 방출실험을 하였다. 본 실험에 사용한 폴리amide 마이크로캡슐은 Schotten Baumann-type의 계면중합법으로 만들었기 때문에 폴리머결정의 생성속도보다 중합속도가 매우 빠르므로 생성된 마이크로캡슐은 비결정구조를 가진다¹⁹⁾. 체내의 pH와 유사한 조건하

에서 마이크로캡슐로부터의 리보플라빈의 방출속도를 실험하기 위하여 pH 7의 K_2HPO_4 - K_2HPO_4 완충용액과 pH 2인 HCl-KCl 완충용액을 만들었다. 이 완충용액에서 0.4M의 모노머의 농도로 만든 poly(ethylene sebacamide) 마이크로캡슐로부터의 리보플라빈의 방출속도 측정결과를 Fig. 10에 나타내었다. 중성인 pH 7인 완충용액에서의 방출속도가 산성인 pH 2인 완충용액에서의 방출속도보다 느림

Table 1. Characteristics of polyamide microcapsules

| | Riboflavin Loading (g/g) | Membrane Weight (g/g) | Mean Capsule size (0.001mm) | Release Rate (mole/min · g) | Release Time (min) |
|-------|--------------------------------|-----------------------------|-----------------------------------|--------------------------------|--------------------------|
| PES-1 | 0.0196 | 0.0804 | 400 | 9.10×10^{-6} | 180 |
| PHS-1 | 0.0215 | 0.0785 | 300 | 1.77×10^{-5} | 150 |
| PET-1 | 0.0234 | 0.0766 | 400 | 1.92×10^{-5} | 90 |
| PHT-1 | 0.0279 | 0.0721 | 250 | 2.85×10^{-5} | 60 |
| PES-2 | 0.0186 | 0.0814 | 350 | 2.38×10^{-6} | 300 |
| PHS-2 | 0.0236 | 0.0764 | 520 | 3.78×10^{-6} | 240 |
| PET-2 | 0.0225 | 0.0775 | 450 | 9.80×10^{-6} | 180 |
| PHT-2 | 0.0262 | 0.0738 | 420 | 1.21×10^{-5} | 120 |
| PES-3 | 0.0332 | 0.0668 | 350 | 7.96×10^{-7} | 450 |
| PHS-3 | 0.0241 | 0.0759 | 500 | 3.66×10^{-6} | 300 |
| PET-3 | 0.0140 | 0.0860 | 420 | 7.56×10^{-6} | 300 |
| PHT-3 | 0.0212 | 0.0788 | 400 | 8.33×10^{-6} | 240 |
| PES-4 | 0.0169 | 0.0831 | 250 | 3.56×10^{-6} | 240 |
| PES-5 | 0.0153 | 0.0847 | 250 | 9.80×10^{-6} | 180 |

PES : Poly(ethylene sebacamide)

PHS : Poly(hexamethylene sebacamide)

PET : Poly(ethylene terephthalamide)

PHT : Poly(hexamethylene terephthalamide)

1 : 0.2M, 2 : 0.4M, 3 : 0.8M, 4 : Arlachel-83 0.1%, 5 : Arlachel-83 0.5%

을 알 수 있었다.

4. 결 론

본 실험에서 사용한 폴리아미드 마이크로캡슐의 방출속도 및 방출시간 등을 Table 1에 나타내었다. 폴리아미드의 반복단위의 길이가 길고 방향족이 있는 poly(hexamethylene terephthalamide) 마이크로캡슐(모노머의 농도 0.2M)의 방출속도가 가장 빨랐으며 폴리아미드의 반복단위가 짧은 지방족 poly(ethylene sebacamide) 마이크로캡슐(모노머의 농도 0.8M)의 방출속도가 제일 느렸다. 따라서 폴리아미드 마이크로캡슐을 의약품의 서방성 재료로 이용할 경우 폴리아미드의 화학적 구조, 각상의 모노머농도, 유화제농도 등을 조절하면 원하는 방출속도를 갖는 서방성 의약품제조가 가능할 것으로 사려된다.

본 연구는 86년도 한국과학재단 특정목적기초연구지원으로 수행되었으며 이에 사의를 표합니다.

참 고 문 헌

- 1) 化學と工業, 566, 32(1979).
- 2) Tanquary and R. E. Lacey, "Controlled Release of Biological Active Agents", Plenum Press, N. Y.(1974).
- 3) R. W. Baker and H. K. Lonsdale, CHEMTCH, 5, 668(1975).
- 4) R. C. Juliano, "Drug Delivery System", Oxford Univ. Press(1980).
- 5) Howard J. Sandrers, Chem. Eng., 30, 48(1985).
- 6) Neil B. Graham, Brit. Polym. J., 10, 260(1978).
- 7) J. Heller and R. W. Baker, J. Appl. Polym. Sci., 22, 1991(1978).
- 8) 人工臟器, 15, 1843(1986).
- 9) 工業材料, 32, 102(1984).
- 10) H. Pine, J. B. Hendrikson, D. J. Cram and G. S. Harmond, "Organic Chemistry", 4th Ed., McGraw Hill, N. Y., p 311(1980).

- 11) G. O. Fanger, *CHEMTECH*, 4, 397(1974).
- 12) L. A. Lazzi, M. A. Zoglio and H. V. Maulding, *J. Pharm. Sci.*, 59, 338(1970).
- 13) J. E. Vandergaser, "Microencapsulation", *Plenum Press, N. Y.*(1974).
- 14) N. K. Jain and Y. U. Maik, *J. Pharm, Sci.*, 13, 1986(1984).
- 15) M. R. Brophy and P. B. Deasy, *J. Pharm. Pharmacol.*, 33, 495(1981).
- 16) S. Goto, M. Komatsu, K. Tagawa and M. Kawata, *Chem. Pharm. Bull.*, 31(1), 256(1983).
- 17) F. J. Wellher, "Standard Method of Chemical Analysis." 6th Ed., Vol. 2, Part B, R. E. Krieger Publ. Co., Huntington, N. Y., p. 2362(1975).
- 18) R. W. Morgan, "Condensation Polymer", *Plenum Press, N. Y.*(1965).
- 19) R. E. Kesting, "Synthetic Polymeric Membranes", 2nd Ed., *John Wiley & Sons, N. Y.*(1985).