

순수 초임계 이산화탄소와 극성 공용매로 변형된 초임계 이산화탄소를 이용한 L-PLA 미세입자 제조

^{1,2}김재훈 · ^{1,3}이상운 · ²김병용 · ¹유종훈 · †¹임교빈
¹수원대학교 화학공학과, ²경희대학교 식품공학과, ³연세대학교 화학공학과
(접수 : 2003. 7. 10. 게재승인 : 2003. 10. 25.)

Preparation of L-PLA Microparticles using Pure and Cosolvent-modified Supercritical Carbon Dioxide

J.-H. Kim^{1,2}, S.-Y. Lee^{1,3}, B.-Y. Kim², J.-H. Ryu¹, and G.-B. Lim†¹

¹Department of Chemical Engineering, The University of Suwon, Suwon 445-743, Korea

²Department of Food Engineering, Kyunghee University, Yongin 449-701, Korea

³Department of Chemical Engineering, Yonsei University, Seoul 120-749, Korea

(Received : 2003. 7. 10. Accepted : 2003. 10. 25.)

Biodegradable poly (L-lactide) (L-PLA) solution in methylene chloride was precipitated into microparticles by using supercritical carbon dioxide modified with polar cosolvents. The effects of the amount of polar cosolvents, solution concentration, temperature, and solution flow rate on the formation of microparticles were investigated. The mean particle size was found to increase with the increase of solution concentration and flow rate. It was also observed that the particle size not only increases but the size distribution also becomes less uniform as the temperature increases. The percent recovery of microparticles was found to be 30~40% at all experimental conditions. The supercritical carbon dioxide modified with methanol and ethanol was employed to enhance the recovery, resulting in significant improvement up to about 80 and 70% for methanol and ethanol, respectively. Furthermore, the mean diameter of L-PLA microparticles was found to be less than 1 μm for both cosolvents.

Key Words : Supercritical carbon dioxide, biodegradable polymer, poly(L-lactide), polar cosolvent

서 론

일반적으로 신약을 개발하기 위해서는 막대한 연구개발비가 요구되며, 개발된 약물이 엄격한 인체유해성 규제심사를 통과하기까지는 평균 10년 이상의 오랜 기간이 소요될 뿐만 아니라, 투자한 만큼의 경제적인 효과를 거둘 수 있는 약물이 개발된다는 보장이 없기 때문에 신약 개발에 대한 투자에는 항상 큰 위험이 따르게 된다(1). 또한 현재 시판되고 있는 약물 중 상당수는 수용액상태에서의 난용성, 불안정성 등에 기인한 매우 낮은 생체이용률을 나타내어 뛰어난 약물효능에도 불구하고 약물의 과다복용에 따른 환자의 약물복용 순응성 저하 및 부작용 등의 심각한 문제를 야기하는 것으로 알려져 있다(2-4). 따라서 선진국을 중심으로 이미 개발된 약물의 효능을 극대화시키는 동시

에 투약시 나타날 수 있는 부작용을 최소화 할 수 있는 약물전달시스템 (Drug Delivery System: DDS) 설계기술의 개발에 대한 연구가 심도있게 진행되어 왔다(1-4).

약물의 효능과 생체이용률을 향상시키는 동시에 약물독성에 의한 부작용과 투약빈도를 최소화할 수 있는 대표적인 방법으로는 약물의 입자 크기와 형상을 원하는 형태로 조절하여 투약 경로를 변경하는 방법과 약물을 생분해성 고분자 (biodegradable polymer) 내에 봉입 (encapsulation)하여 원하는 형태와 크기의 입자로 제조하여 특정 시간, 특정 부위에 원하는 속도로 약물을 방출시키는 방법 등이 있다(1-4). 이와 같은 약물전달시스템을 개발하기 위해 필요한 핵심기술로는 여러 가지를 들 수 있으나, 특히 약물, 고분자 (약물전달체) 및 이들의 혼합물을 원하는 크기, 분포, 형상 및 약물봉입량을 갖는 미세 또는 나노입자로 제조하는 기술이 약물전달시스템의 기능과 다양성 구축에 필수적이라고 할 수 있다.

현재 가장 널리 이용되고 있는 약물 및 DDS 입자의 제조방법으로는 유화된 단량체를 중합하는 화학적인 방법과 단일 및 이중 에멀전의 유화기술에 기초한 습식법, 상분리법, 기계적 분쇄

† Corresponding Author : Department of Chemical Engineering,
The University of Suwon, Suwon 445-743, South Korea
Tel : +82-31-220-2243 Fax : +82-31-220-2528
E-mail : gblim@mail.suwon.ac.kr

법 등의 물리적인 방법을 들 수 있다(5-6). 이들 방법의 경우 과량의 에너지 소비, 다량의 폐유기용매 및 폐수의 배출로 인한 환경오염, 낮은 수율, 고비용, 열민감성 약물의 효능 저하, 펩타이드/단백질 약물의 변성, 약물 내 유기용매의 잔존 등 많은 문제점을 안고 있다. 따라서 이와 같은 여러 문제점을 해결할 수 있는 지속가능한 환경친화적 기술로서 현재 선진국을 중심으로 초임계 유체 (supercritical fluid) 공정을 이용한 미세 및 나노입자의 설계 및 제조기술에 대한 연구가 활발히 진행되고 있다. 초임계 유체란 어떤 물질의 임계점 (critical point) 이상의 온도와 압력 조건에서 존재하는 유체로서 액체와 기체의 중간적 성질을 보이며, 미세 및 나노입자의 제조에 매우 적합한 열역학적 특성 (높은 용해도, 선택도, 압축성, 감압에 따른 자발적 분리성) 과 이동특성 (낮은 표면장력과 점도, 높은 확산계수) 을 갖고 있다. 특히 초임계 이산화탄소의 경우 비교적 낮은 임계압력 (73.8 bar)과 상온 근처의 임계온도 (31°C)를 가지며, 압력 또는 온도를 좁은 범위 내에서 변화시킴으로써 용해도, 확산도 등의 성질을 쉽게 조절할 수 있으며, 인체에 무해하고, 가격이 저렴할 뿐만 아니라 폭발성 및 발화성이 없으며, 감압에 의해 쉽게 회수할 수 있기 때문에 최근 펩타이드, 단백질 등의 열에 민감한 물질의 미세 또는 나노입자의 제조공정에서 가장 주목받고 있다 (5-6).

초임계유체를 이용한 DDS 입자 제조방법은 초임계 유체를 유화중합의 반응매체로 사용하는 중합법과 초임계 유체를 고분자 및 약물의 용매 또는 역용매 (antisolvent)로 사용하여 압력/온도를 조절하여 용질의 용해도를 제어함으로써 고분자, 약물 및 이들의 혼합물을 침전시켜 입자를 제조하는 재결정법 또는 침전법으로 대별할 수 있다. 초임계 유체를 대상 용질에 대한 역용매로 사용하여 입자를 제조하는 대표적인 방법으로는 SAS (supercritical antisolvent) 공정을 들 수 있으며, 이 공정에서는 약물과 약물전달체가 녹아있는 용액이 미세 노즐을 통하여 초임계 유체 내로 미세 액적 (droplet)의 형태로 분사된 후, 액적 내의 용매는 매우 빠른 속도로 초임계 유체 상으로 증발되고, 이와 동시에 초임계 유체가 액적 내부로 확산되어 액적을 팽창시켜 액적 중 용매의 약물 및 약물전달체에 대한 용해도가 급격히 감소하여 매우 균일한 입자형태의 약물전달체가 생성되는 것이다(5-8).

약물전달시스템의 개발에 가장 널리 이용되고 있는 생체분해성 고분자로는 polylactide (PLA), polyglycolide (PGA), 이들의 공중합체 (copolymer)인 poly (lactide-co-glycolide) (PLGA) 등을 들 수 있으며, 현재에도 이들 고분자를 이용하여 새로운 약물전달시스템을 개발하기 위한 많은 연구가 진행되고 있다. PLA, PLGA 등의 생체분해성 고분자가 수많은 약물의 약물전달체로서 선택되어 사용되고 있는 주요 이유는 생체 내에서 이들 고분자가 이물질 반응을 거의 일으키지 않을 뿐만 아니라, 일정한 기능을 다한 후에는 신진대사를 통해 이산화탄소와 물로서 분해되어 체외로 배출되는 우수한 생체 적합성에 기인한다(9).

생체분해성 고분자 및 이에 근거한 DDS 입자를 다양한 초임계 유체 공정을 이용해 제조한 많은 연구사례가 발표되었으며 (5-8,10-14), 특히 초임계 이산화탄소의 물리화학적 성질을 변화시키기 위한 방법으로 초임계 질소를 혼합하여 PLA와 PLGA 입자를 제조한 연구도 보고되었다(15). 초임계 이산화탄소를 DDS용 입자의 제조공정에 사용하는 경우 비극성인 이산화탄

소의 용매특성으로 인해 극성이 큰 약물 및 고분자물질의 미세 입자 제조에 직접 적용하기에는 상당한 어려움이 있다. 따라서 본 연구에서는 초임계 이산화탄소를 역용매로 이용하는 SAS 공정을 사용하여, 최근 DNA 재조합기술 (DNA recombinant technology)의 급속한 발전으로 새로운 치료약물로서 주목받고 있는 호르몬 (hormone), 성장인자 (growth factor), 백신 (vaccine) 등과 같은 펩타이드/단백질 계통의 극성 물질의 효율적인 DDS 설계를 위한 기초연구로서 초임계 이산화탄소와 상용성이 있으면서 고분자에 대해서는 역용매로 작용하는 극성 용매를 혼합한 초임계 이산화탄소를 이용하여 생체분해성 고분자인 L-PLA의 미세입자 형성에 대하여 고찰하였으며, 극성 공용매 (cosolvent)의 영향을 체계적으로 조사하기 위하여 순수한 이산화탄소만을 이용하여 입자를 제조한 경우와 비교하였다.

재료 및 방법

재료

본 실험에서 사용한 L-PLA (Polysciences Ltd., USA)는 분자량 40,000~70,000 (i.v.: 0.80~1.20)의 것으로 더 이상의 정제없이 바로 사용하였다. SAS 초임계 공정에 사용된 이산화탄소 (동민특수가스, 대한민국)는 99.9%의 순도를 가지며, 초임계 이산화탄소의 성질을 변화시키기 위해 사용된 극성 공용매로는 메탄올 (Fisher, USA)과 에탄올 (Fisher, USA)을, L-PLA 용액의 제조를 위한 용매로는 methylene chloride (Fisher, USA)를 사용하였다. 본 실험에서 사용된 모든 용매는 HPLC급으로 더 이상의 정제없이 사용하였다.

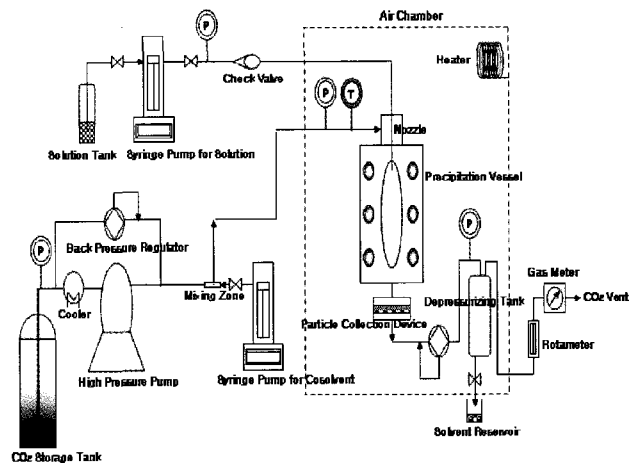


Figure 1. Schematic diagram of the apparatus for the preparation of L-PLA microparticles using supercritical carbon dioxide modified with polar cosolvents.

입자제조 장치 및 방법

SAS 초임계 공정을 이용한 L-PLA 미세입자 제조에 사용된 실험장치는 자체적으로 설계제작한 것으로 장치의 개략도를 Fig. 1에 나타내었다. 초임계 이산화탄소의 공급을 위해 고압펌프 (Lewa, EL-1, USA)를 이용하였으며, 압력을 일정하게 유지하기 위하여 back pressure regulator (Tescom, 26-1700, USA)를 장착하여 사용하였다. 미세 또는 나노입자 형성을 위해 methylene

chloride (MC)에 용해된 L-PLA용액을 syringe pump (ISCO, 100DX, USA)를 이용하여 침전기 내부 상단에 존재하는 미세노즐 (내경: 127 μm , 길이: 30 cm, Altech, USA)을 통해 분사하였다. 또한, 초임계 이산화탄소의 극성을 변화시키기 위해 공용매를 사용한 실험의 경우에는 극성 공용매를 syringe pump (ISCO, 260DX, USA)를 통해 공급하여 mixing zone에서 초임계 이산화탄소와 혼합시킨 후, metering valve (Autoclave, 30V RMN, USA)를 사용하여 일정한 유량으로 view cell이 장착된 침전기 내부로 공급하였다. 침전기 내부의 순수 또는 변형된 초임계 이산화탄소를 일정한 압력 및 온도 조건으로 유지하여 미세노즐을 통해 분사되는 L-PLA용액에 대한 역용매로 작용하도록 하여 분사된 액적 내의 과포화도 (supersaturation)를 빠른 속도로 증가시켜 미세입자 형성을 유도하였다. 형성된 미세입자들은 입자수집용기 내에 장착한 금속 필터 (Supelco, 평균기공크기: 0.5 μm , USA)를 사용하여 수집하였으며, 감압탱크의 압력을 2.0 MPa로 유지하여 이산화탄소와 자발적으로 분리된 유기용매를 회수하였다.

예비 실험을 통해 L-PLA 미세입자 형성을 위한 최적 공정조건으로 선정된 13 MPa의 침전기 내부압력하에서 이산화탄소 유량을 20 L/min(STP 조건)으로 유지하면서 용액 농도, 용액 유량, 온도 및 공용매의 종류와 함량이 입자형성에 미치는 영향에 대해 조사하였다.

입자 형태 및 크기 측정

형성된 미세입자를 소량 채취하여 carbon disk에 부착시킨 후 주사전자현미경 (Scanning Electron Microscope JEOL, JSM-5200, Japan)으로 입자의 크기 및 형상을 관찰하였다. 미세입자의 입도 분석을 위해 30 mL의 증류수에 소량의 입자를 넣어 약 5분

동안 초음파 처리를 하여 완전히 분산시킨 후 laser diffraction particle size analyzer (Malvern Instruments Ltd, Mastersizer 2000, UK)를 사용하였으며, 분석결과를 수분포 (number distribution)로 나타내었다.

회수율 측정

초임계 유체 공정에 의해 제조된 입자의 상대적인 양을 나타내기 위하여 회수율(recovery)을 사용하였으며, 회수율은 아래의 식에 나타난 것과 같이 초임계 공정에 투입된 L-PLA의 양과 형성된 L-PLA 입자의 양의 상대적인 비로 계산하였다. 단, 침전기 표면에 묻은 입자는 채취하는데 어려움이 있어 필터 위에 존재하는 입자의 양을 형성된 미세입자의 양으로 하였다.

$$\text{Recovery}(\%) = \frac{\text{Weight of PL A microparticle on the filter}}{\text{Initial weight of PLA}} \times 100$$

결과 및 고찰

용액 농도의 영향

초임계 유체를 이용한 입자제조에서 용액 농도가 입자 크기와 형태에 미치는 영향에 대해 조사한 다수의 연구 결과가 보고된 바 있으며(14, 16, 17), 일반적으로 어떤 임계 농도 이상에서는 형성된 미세 입자들 사이에 존재하는 강한 상호작용력에 기인한 입자간의 응집 (agglomeration) 현상이 일어나게 되기 때문에 용액 농도에 따른 미세 입자의 크기 및 형태의 변화에 대한 고찰은 매우 중요하다고 할 수 있다. 따라서, 본 연구에서는 L-PLA를 methylene chloride에 용해시켜 0.5, 1.0, 2.0, 4.0 및 6.0% (w/v)의

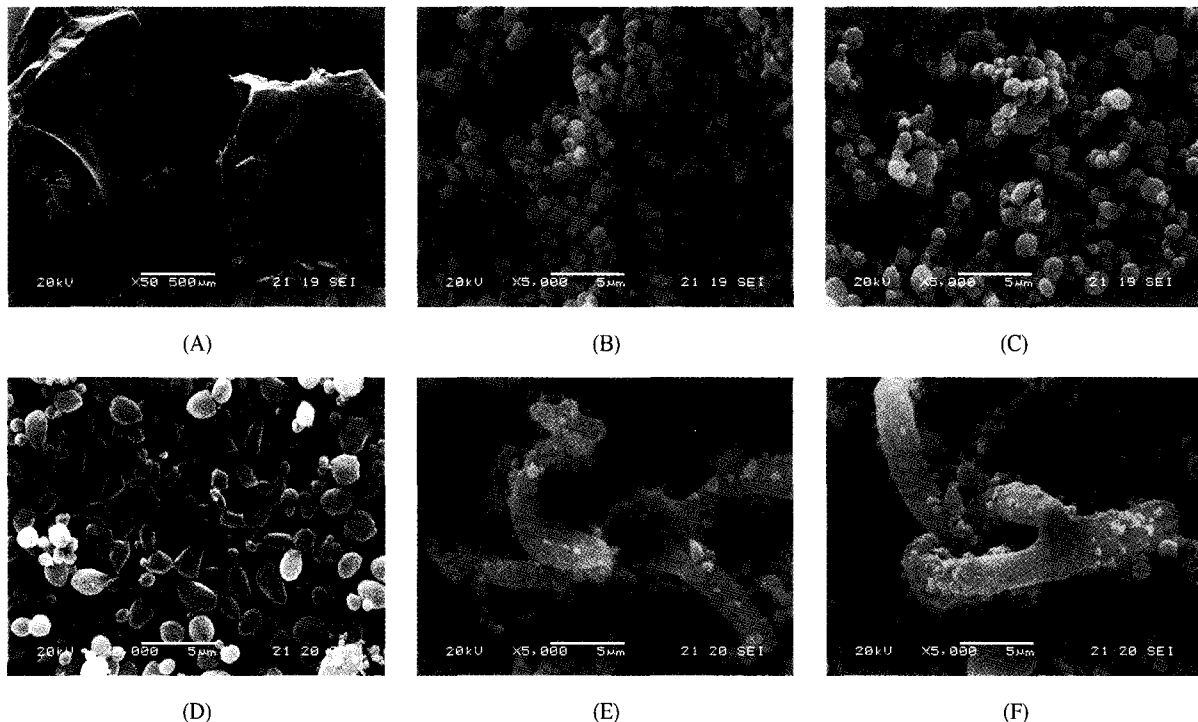


Figure 2. SEM micrographs of L-PLA particles prepared at different concentrations (w/v): (A) unprocessed L-PLA; (B) 0.5%; (C) 1.0%; (D) 2.0%; (E) 4.0%; (F) 6.0%.

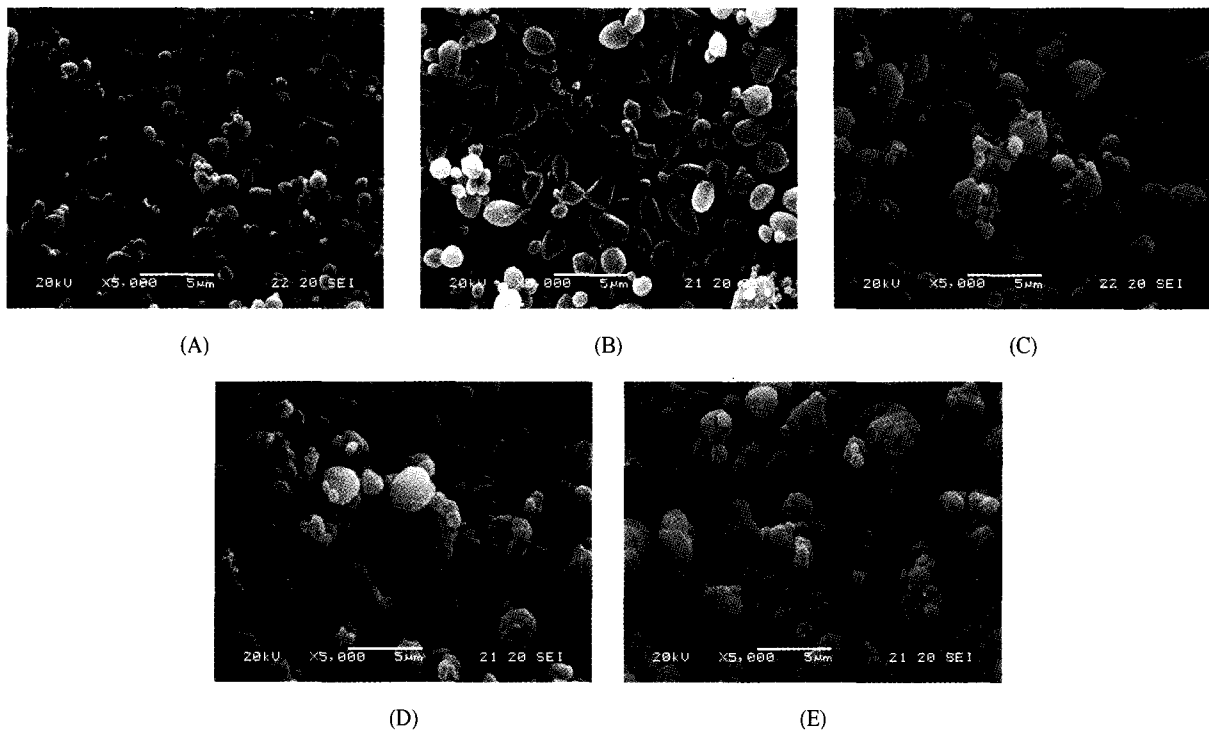


Figure 3. SEM micrographs of L-PLA microparticles prepared at different temperatures: (A) 25 °C (B) 35 °C (C) 45 °C (D) 55 °C (E) 65 °C.

농도로 용액을 제조하여 35 °C의 온도와 13 MPa의 압력에서 용액 유량과 이산화탄소 유량을 각각 0.4 mL/min와 20 L/min (표준상태)로 고정한 후 용액 농도에 따른 입자 형태의 변화를 주사전자현미경을 사용하여 관찰하였다.

Fig. 2의 전자현미경 사진에서 쉽게 알 수 있듯이, 초임계 공정을 거치지 않은 L-PLA 입자의 경우 매우 큰 덩어리로 불규칙한 형태를 보이지만, 이를 0.5~2.0% 농도의 L-PLA 용액으로 만든 후 초임계 이산화탄소 공정으로 처리한 경우에는 약 0.5~2.0 μm 정도의 크기를 갖는 비교적 균일한 형태의 미세구 (microsphere)가 형성되었다. 또한, 용액 농도가 증가함에 따라 형성된 미세구의 평균 크기는 증가하였으며, 4% 이상의 농도에서는 길다란 섬유 다발 형태의 입자가 형성됨을 관찰할 수 있었다. 이와 같은 결과는 기존의 연구 결과와 매우 유사한 경향을 나타낸 것으로 용액 중의 고분자 농도가 증가함에 따라 용액의 점도가 증가하게 되고, 결과적으로 노즐을 통해 분사된 후 형성되는 액적들의 평균 크기가 증가할 뿐만 아니라 액적의 형태도 구형에서 벗어나기 때문인 것으로 추정된다(14,16,17). 또한, 속도론 (kinetics)적인 관점에서도 고분자 농도가 어떤 값 이상으로 증가하게 되면 고분자 분쇄들의 엉킴 (entanglement) 현상이 심화되고, 그 결과 분쇄 사이에 갇혀있는 용매의 양이 증가하게 되어, 용매가 초임계 유체상으로 확산되어 나오는 속도가 현저히 감소하게 된다. 따라서, 미세구 형태의 입자가 완전히 형성되기 전에 고분자 사슬간에 존재하는 강한 인력으로 인해 생기는 고분자 사슬간의 network 현상이 유발되어 섬유 다발 형태의 입자가 형성된다고 생각할 수 있다.

한편, 본 실험결과에 따르면 용액 농도의 변화에 따른 입자의 회수율은 어떤 일정 수준에서 큰 차이를 나타내지 않아서 용액의 농도가 입자 제조공정의 효율성의 척도인 회수율에 미치는 영향

이 거의 없음을 알 수 있었다.

온도의 영향

침전기 내의 초임계 유체의 온도 변화가 입자의 형성에 미치는 영향을 관찰하기 위해 압력, 용액 농도, 용액 유량 및 이산화탄소 유량을 각각 13 MPa, 2.0% (w/v), 0.4 mL/min, 20 L/min (STP 조건)으로 고정하고 온도를 25~65 °C의 범위에서 10 °C 간격으로 변화시키면서 실험을 수행하였다.

Fig. 3에 나타난 바와 같이 실험을 수행한 모든 온도에서 구형의 입자가 관찰되었으며, 온도가 증가할수록 입자의 크기가 커지면서 불규칙한 형태의 입자가 형성됨을 알 수 있었다. 이와 같은 결과가 나타난 이유는 초임계 이산화탄소가 노즐을 통해 분사된 액적 내에서 형성되는 L-PLA matrix 내에 침투하여 가소제 (plasticizer)로 작용하여 고분자 사슬간의 상호결합력을 약화시키기 때문인 것으로 생각된다. 다시 말해, 60~65 °C 정도의 온도 범위에서 유리전이온도 (glass transition temperature, T_g)를 갖는 준결정성 (semicrystalline) L-PLA matrix 내에 가소제 역할을 하는 초임계 이산화탄소가 침투해 T_g 가 감소하게 되어, 결과적으로 침전기 내의 온도가 높아질수록 크기 및 형태가 불규칙한 입자의 형성이 증가하게 되는 것이다(18).

온도가 증가할수록 L-PLA의 회수율은 감소하는 경향을 나타내었는데 이는 온도가 증가할수록 초임계 이산화탄소에 의한 T_g 의 감소 정도가 증가하고, 결과적으로 완전히 고체화된 입자의 형성에 필요한 시간이 지연되어 침전기 체류 시간동안 미처 고체화 되지 못하고 침전기 하부의 필터를 통과하는 고분자의 양이 증가하기 때문인 것으로 생각된다.

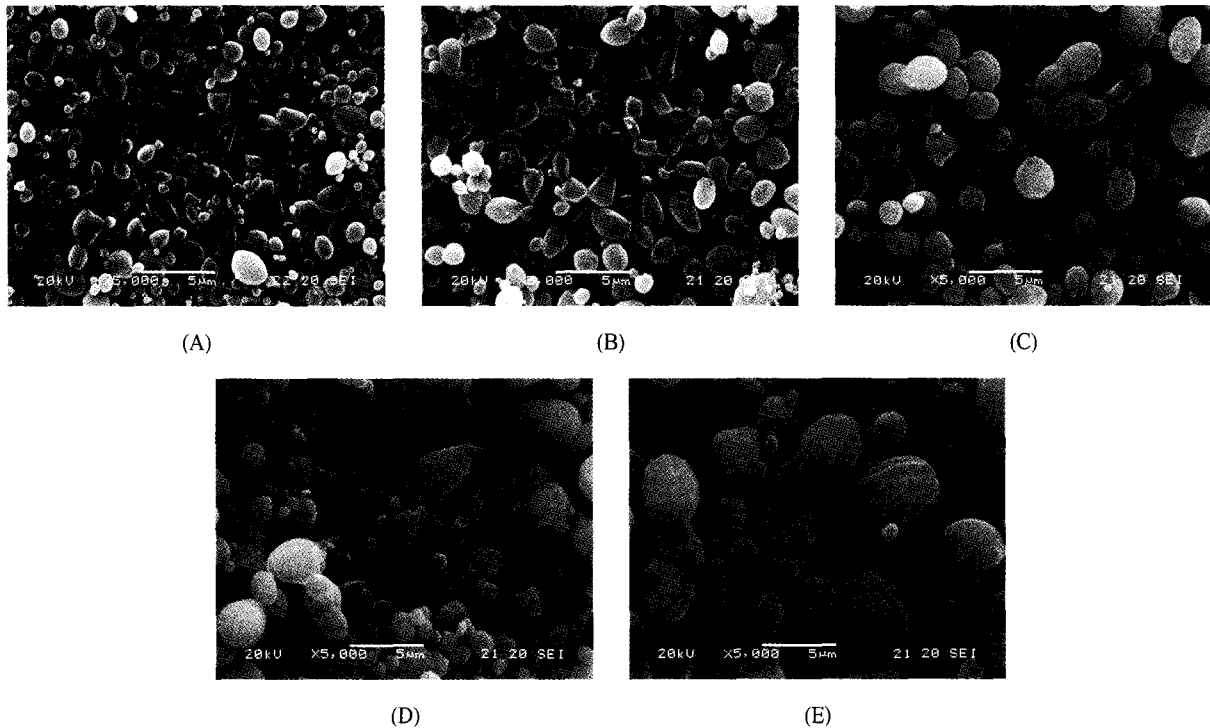


Figure 4. SEM micrographs of L-PLA microparticles prepared at different solution flow rates: (A) 0.2 mL/min; (B) 0.4 mL/min; (C) 0.8 mL/min; (D) 1.6 mL/min; (E) 3.2 mL/min.

Table 1. Particle size distribution of L-PLA microparticles prepared at different temperatures

Temperature (°C)	Diameter of L-PLA microparticles (µm)		
	10 %	50 %	90 %
25	0.55	1.16	2.70
35	0.86	1.98	3.30
45	0.97	2.58	4.86
55	1.02	2.89	5.07
65	1.13	3.03	5.76

한편, Table 1에 나타난 것과 같이 칩전기 내부의 온도가 증가함에 따라 생성된 입자의 크기는 증가하는 것으로 나타났다. 이와 같은 결과는 일정한 압력 조건하에서 온도의 증가는 초임계 유체의 밀도를 감소시켜 (25°C에서 65°C로 온도가 증가하는 경우 초임계 이산화탄소의 밀도는 0.85에서 0.44 g/cm³으로 감소), L-PLA 용액 중의 MC를 추출해내는 용해력 저하를 유발시키고, 결과적으로 L-PLA 입자들의 형성속도가 느려져서 입자의 성장에 필요한 충분한 시간이 제공되어 더 큰 입자들이 생성되는 것으로 설명할 수 있다(5, 7, 8, 16).

용액 유량의 영향

고분자 용액의 유량은 어떤 값 이상으로 조절해야 용액이 노즐에서 분사되며, 용액 유량에 따라 초임계 이산화탄소와의 혼합비율이 달라지기 때문에 매우 중요한 변수로 작용한다. 따라서 본 실험에서는 온도, 압력 및 이산화탄소 유량을 각각 35°C, 13 MPa, 20 L/min로 고정시킨 후, 2% 농도의 L-PLA 용액을 노즐을 통해 각각 0.2, 0.4, 0.8, 1.6 및 3.2 mL/min의 유량으로 분사시켰을 경우 용액 유량이 생성된 입자의 형태와 크기에 미치는 영향에 대해 조사하였다.

Fig. 4와 Table 2로부터 쉽게 알 수 있듯이, 용액 유량이 증가함에 따라 전체적으로 구형 입자의 생성이 증가하였으며, 입자의 평균 크기는 약 1.67에서 4.90 µm으로 증가하였다. 초임계 이산화탄소의 유량이 일정하게 유지되는 상태에서 용액의 유량이 증가함에 따라 칩전기 내의 이산화탄소의 양에 비해 상대적으로 용매인 MC의 양이 많아지게 된다. 따라서 L-PLA 액적 중의 용매가 초임계 상으로 확산되는 속도가 지연되며, 이는 액적 내의 과포화도를 감소시켜 입자 형성 속도가 감소하게 되고, 그 결과 생성된 입자의 크기가 증가하게 되는 것이다(8).

Table 2. Particle size distribution of L-PLA microparticles prepared at different solution flow rates

Solution flow rate (mL/min)	Diameter of L-PLA microparticles (µm)		
	10 %	50 %	90 %
0.2	0.69	1.67	2.96
0.4	0.86	1.98	3.30
0.8	1.01	2.62	4.97
1.6	1.54	3.24	5.25
3.2	1.66	4.90	7.90

극성 공용매의 영향

순수한 초임계 이산화탄소만을 사용하여 L-PLA 미세입자를 형성시키는 경우 여러가지 조작 조건에서 약 30~40% 정도의 회수율을 보여 공정변수가 회수율에 미치는 영향이 그리 크지 않음을 알 수 있었다. 따라서 본 연구에서는 고분자 입자의 회수율을 증가시키기 위한 방법으로 극성 공용매를 초임계 이산화탄소와 혼합하여 이산화탄소의 극성을 증가시킨 후 공용매의 첨가가 입자의 크기, 형태 및 회수율에 미치는 영향을 고찰하고자 하였다.

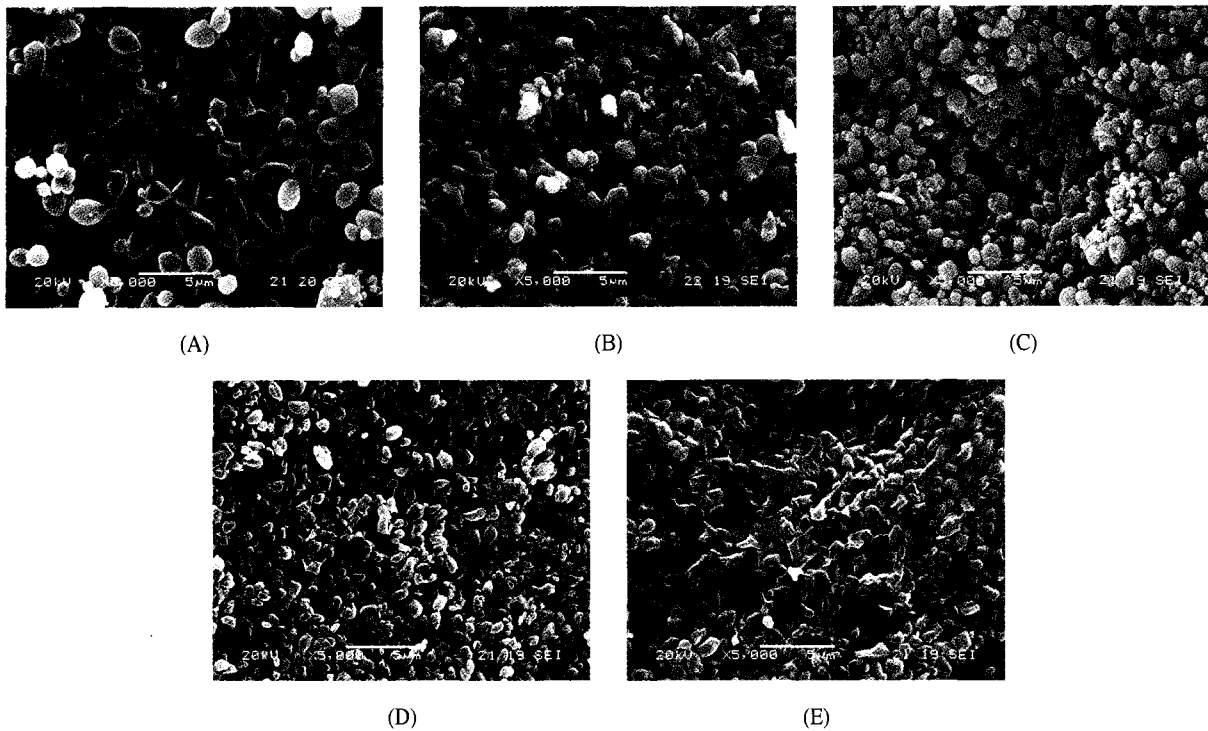


Figure 6. SEM micrographs of L-PLA microparticles prepared using supercritical carbon dioxide modified with various molar ratios of methanol to supercritical carbon dioxide: (A) 0; (B) 0.25; (C) 0.5; (D) 0.75; (E) 1.0.

온도와 압력을 각각 35°C와 13 MPa로 유지하면서 2% 농도의 L-PLA 용액을 노즐을 통해 0.4 mL/min의 유량으로 극성 공용매가 혼합된 초임계 이산화탄소 상으로 분사하여 입자를 형성시켰다. 극성 공용매로는 L-PLA에 대하여 비용매 (nonsolvent)로 하는 메탄올과 에탄올을 사용하였으며, 이산화탄소 대비 0.25, 0.5, 0.75 및 1.0의 몰비로 혼합시킨 후 20 L/min의 유량으로 침전기 내에 지속적으로 공급하여 공용매의 영향에 대해 조사하였다.

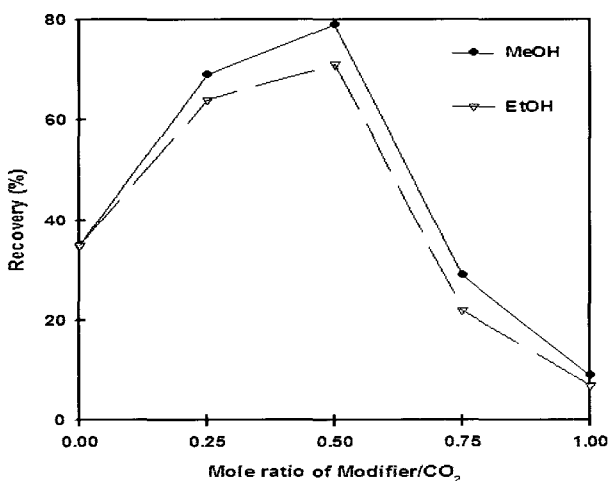


Figure 5. Variation in the recovery of L-PLA microparticles as a function of mole ratio of cosolvent to supercritical carbon dioxide.

공용매로 사용한 메탄올과 에탄올을 이산화탄소 대비 0.5의 몰비로 혼합하여 입자를 제조한 경우 입자 회수율이 각각 79%와 71

%로 가장 높은 값을 얻을 수 있었다. Fig. 5에 나타난 결과에서 알 수 있듯이, 초임계 이산화탄소 중의 공용매 양이 증가함에 따라 몰비 0.5까지는 입자 회수율이 증가하는 경향을 나타냈으나, 몰비 0.75 이상으로 공용매가 혼합된 경우에는 회수율이 급격하게 감소하여 순수한 상태의 초임계 이산화탄소를 사용한 경우보다도 더 낮은 값을 나타내었다. 초임계 이산화탄소에 혼합된 공용매의 함량이 어떤 특정 농도 이하로 존재하는 경우에는 L-PLA 액적 중의 MC와 초임계 유체상의 공용매 간의 우수한 친화성으로 인해 MC의 초임계 상으로 확산 속도가 증가할 뿐만 아니라 공용매로 사용한 메탄올과 에탄올이 L-PLA에 대한 비용매로 작용하여 빠른 속도로 액적 내에서의 과포화 상태가 유도되기 때문에 침전기 체류시간 내에 입자를 형성할 수 있는 고분자의 양이 증가하여 결과적으로 입자 회수율이 증가하는 것으로 생각된다. 반면에, 초임계 이산화탄소와 혼합된 공용매의 양이 지나치게 많은 경우에는 초임계 유체상에 과량으로 존재하는 공용매가 초임계 유체와 액적 중의 MC간의 상호 확산을 방해할 뿐만 아니라 액적내로 확산된 공용매가 MC와 혼합되어 액체상태로 액적 내에 머무르게 되어 이로 인해 고분자의 상분리가 지연되어 침전기 체류시간 내에 입자 형성에 필요한 과포화도를 달성하지 못하기 때문에 필터를 통해 침전기 밖으로 유실되는 고분자의 양이 증가하여 입자 회수율이 급격히 감소하는 것으로 추정된다.

한편, 공용매의 종류에 따라서는 메탄올이 에탄올보다 약간 더 높은 입자 회수율을 나타내었으며, 이러한 결과가 나타난 이유는 메탄올이 에탄올보다 약간 더 극성이 클 뿐만 아니라 MC와의 혼합이 더 잘 되기 때문인 것으로 추정되며, 이 결과에 대한 정량적인 해석을 위해 향후 좀 더 다양한 종류의 공용매를 사용하여 열역학적인 기초 실험을 수행할 예정이다.

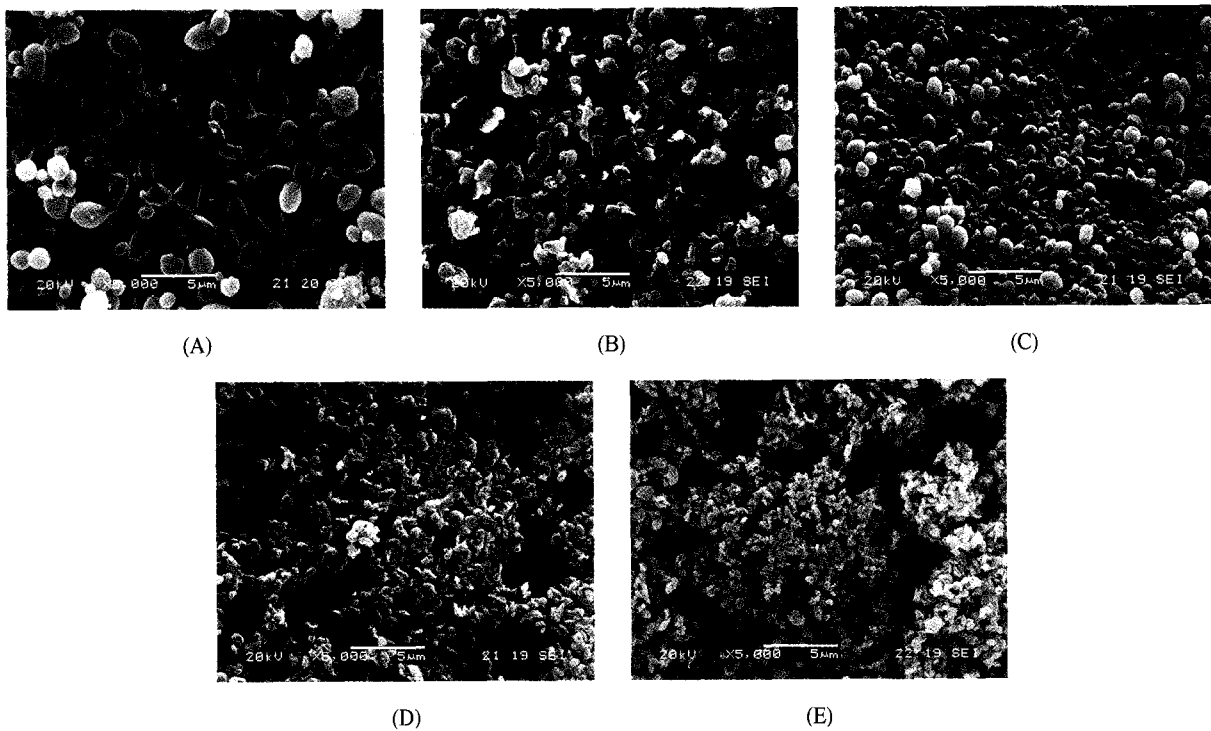


Figure 7. SEM micrographs of L-PLA microparticles prepared using supercritical carbon dioxide modified with various molar ratios of ethanol to supercritical carbon dioxide: (A) 0; (B) 0.25; (C) 0.5; (D) 0.75; (E) 1.0.

이산화탄소와 혼합된 공용매의 함량이 증가함에 따라 생성된 입자의 평균 크기는 감소하였으며, 그 결과를 Table 3에 나타내었다. 앞에서 설명한 것과 같이 초임계 유체상의 공용매는 L-PLA에 대한 비용매로 작용할 뿐만 아니라 용매인 MC와의 친화력이 매우 우수하기 때문에 입자 회수율에 관계없이 입자를 형성할 수 있는 조건(예를 들어, 회수율이 낮은 경우 입자를 형성하기에 충분할 정도로 크기가 작은 액적의 형성)하에서는 공용매의 양이 증가할수록 입자의 평균 크기가 감소하는 것으로 생각된다.

Table 3. Particle size distribution of L-PLA microparticles prepared by using supercritical carbon dioxide modified with various amount of polar cosolvents

Mole ratio (cosolvent/CO ₂)	Diameter of L-PLA microparticles (μm)					
	Methanol			Ethanol		
	10 %	50 %	90 %	10 %	50 %	90 %
0	0.86	1.98	3.30	0.86	1.98	3.30
0.25	0.65	1.06	2.20	0.84	1.08	2.31
0.5	0.22	0.58	1.15	0.16	0.49	1.08
0.75	0.09	0.14	0.29	0.08	0.13	0.41
1.0	0.06	0.10	0.21	0.05	0.09	0.17

Fig. 6과 Fig. 7의 SEM 사진에 나타난 것처럼, 메탄올을 공용매로 사용한 경우 생성된 입자의 형태는 응집 없이 비교적 일정한 분포 상태를 나타낸 반면, 에탄올을 사용하여 입자를 제조한 경우에는 0.75 이상의 혼합비에서는 입자 간에 강한 응집현상이 나타났을 뿐만 아니라 생성된 입자의 분포 상태도 불규칙적임을 알 수

있었다. 이와 같이 공용매의 종류가 생성된 입자의 형태에 미치는 영향에 대해서는 향후 열역학적인 현상에 대한 추가실험을 수행하여 자세히 조사할 예정이다.

요 약

초임계 이산화탄소를 이용한 효율적인 DDS 설계를 위한 기초 연구로서 순수한 초임계 이산화탄소와 초임계 이산화탄소와 상용성이 있으면서 고분자에 대해서는 비용매로 작용하는 극성 공용매로 변형된 초임계 이산화탄소를 이용하여 생체분해성 고분자인 L-PLA의 미세입자 형성에 대하여 고찰하였다. L-PLA 용액의 농도가 증가할수록 입자 크기는 증가하였으며, 약 4% 이상의 농도에서는 입자들 간의 강한 응집으로 인하여 입자의 형태가 구형에서 섬유상으로 변화하였다. 침전기 내 초임계 유체의 온도가 높아짐에 따라 생성된 입자의 크기가 증가하였으며, 온도가 높아질수록 입자의 분포는 불균일하게 나타났다. 용액 유량이 증가함에 따라 전체적으로 구형 입자의 생성이 증가하였으며, 입자의 평균 크기는 증가하는 것으로 나타났다. 순수한 초임계 이산화탄소를 사용한 경우 모든 실험 조건에서 입자 회수율은 약 30~40% 정도로 나타났다. 입자 회수율을 향상시키기 위해 극성 공용매를 초임계 이산화탄소와 혼합하여 입자를 제조하였다. 메탄올과 에탄올을 이산화탄소 대비 몰비 0.5로 혼합한 경우 회수율은 각각 80%와 70%로 매우 높은 값을 나타냈으며, 평균 직경 1 μm 이하의 매우 작은 입자를 제조할 수 있었다.

감 사

본 연구는 산업자원부의 산업기술개발사업과 과학기술부·한국과학재단 지정 수원대학교 환경청정기술연구센터의 지원으로 수행되었으며, 이에 감사드립니다.

REFERENCES

- Kang, G., J. M. Rhee, J. S. Lee, and H. B. Lee (2001), Drug Delivery Systems Using Biodegradable Polymers, *Polym. Sci. Technol.* **12**(1), 4-19.
- Barker, S. A. (2001), Drug Delivery Strategies for the New Millennium, *Drug Discovery Today* **6**(2), 75-77.
- Hillery, A. and A. Lloyd (1997), New Delivery Systems for Macromolecules, *Drug Discovery Today* **2**(10), 402-404.
- Chan, O. and B. Stewart (1996), Physicochemical and Drug-Delivery Considerations for Oral Drug Bioavailability, *Drug Discovery Today* **1**(11), 461-473.
- Denbenedetti, P. O., J. W. Tom, S. D. Yeo, and G. B. Lim (1993), Application of Supercritical Fluids for the Production of Sustained Delivery Devices, *J. Control. Release* **24**, 27-44.
- Ghaderi, R. (2000), A Supercritical Fluids Extraction Process for the Production of Drug Loaded Biodegradable Microparticles, Ph.D. Dissertation, Division of Pharmaceutics, Uppsala University, Uppsala, Sweden.
- Jung, J. and M. Perrut (2001), Particle Design Using Supercritical Fluids: Literature and Patent Survey, *J. Supercrit. Fluids* **20**, 179-219.
- Kompella, U. B. and K. Koushik (2001), Preparation of Drug Delivery Systems Using Supercritical Fluid Technology, *Crit. Rev. Ther. Drug Carr. Syst.* **18**, 173-199.
- Saltzman, W. M. (2001), Drug Delivery, Oxford University Press, New York, p334.
- Thies, J. and B. W. Miller (1998), Size Controlled Production of Biodegradable Microparticles with Supercritical Gases, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **45**, 67-74.
- Reverchon, E., G. Della Porta, I. De Rosa, P. Subra, and D. Letourneur (2000), Supercritical Antisolvent Micronization of Some Biopolymer, *J. Supercrit. Fluids* **18**, 239-245.
- Bleich, J., B. W. Miller, and W. Wamus (1993), Aerosol Solvent Extraction System A New Microparticle Production Technique, *Int. J. Pharm.* **97**, 111-117.
- Breitenbath, A., D. Mohr, and T. Kissel (2000), Biodegradable Semi-Crystalline Comb Polyesters Influence the Microsphere Production by Means of a Supercritical Fluid Extraction Technique (ASES), *J. Control. Release* **63**, 53-68.
- Reverchon, E. (1999), Supercritical Antisolvent Precipitation of Micro- and Nano-Particles, *J. Supercrit. Fluids* **15**, 1-21.
- Ghaderi, R., P. Artursson, and J. Carlfors (2000), A New Method for Preparing Biodegradable Microparticles and Entrapment of Hydrocortisone in DL-PLG Microparticles Using Supercritical Fluids, *Eur. J. Pharm. Sci.* **10**, 1-9.
- Bodmeier, R., H. Wang, D. J. Dixon, S. Mawson, and K. P. Johnston (1995), Polymeric Microspheres Prepared by Spraying into Compressed Carbon Dioxide, *Pharm. Res.* **12**, 1211-1217.
- Taki, S., E. Badens, and G. Charbit (2001), Controlled Release System Formed by Supercritical Anti-Solvent Coprecipitation of a Herbicide and a Biodegradable Polymer, *J. Supercrit. Fluids* **21**, 61-70.
- Tu, L. S., F. Dehghani, and N. R. Foster (2002), Micronisation and Microencapsulation of Pharmaceuticals using a Carbon Dioxide Antisolvent, *Powder Technol.* **126**, 134-149.