

## O/W 용매 증발법을 이용한 PLGA와 덱스트란의 이중층 미립구 제조

고종태 · 이재호 · 이창래 · 신형식\* · 육순홍\*\* · 김문석\*\*\* · 강길선<sup>†</sup> · 이종문 · 이해방\*\*\*

전북대학교 고분자 · 나노공학과, \*전북대학교 공업화학과,

\*\*한남대학교 고분자공학과, \*\*\*한국화학연구원 나노생체재료연구실

(2005년 2월 3일 접수, 2005년 9월 28일 채택)

## Fabrication of PLGA/Dextran Double-Layered Microspheres by Oil-in-Water Solvent Evaporation Method

Jong Tae Ko, Jae-Ho Lee, Chang-Rae Lee, Hyung Sik Shin\*, Soon Hong Yuk\*\*,

Moon Suk Kim\*\*\*, Gilson Khang<sup>†</sup>, John M. Rhee, and Hai Bang Lee\*\*\*

Department of Polymer · Nano Science and Technology, Chonbuk National University, 664-14, Dukjin, Jeonju 561-756, Korea

\*Department of Chemical Engineering, Chonbuk National University, 664-14, Dukjin, Jeonju 561-756, Korea

\*\*Department of Polymer Science and Engineering, Hannam University, 133, Ojeongdong, Daedeog, Daejeon 306-791, Korea

\*\*\*Nanobiomaterials Laboratories, Korea Research Institute of Chemical Technology, P. O. Box 107, Yuseong, Daejeon 305-506, Korea

(Received August 3, 2005; accepted September 28, 2005)

**초록 :** 이중층 미립구는 단일층 미립구에 비해서 낮은 초기 방출량과 국소 지향성, 및 약물 방출량 제어 등의 장점을 갖고 있다. 그러나 포접 방식이 까다롭고 2단계 이상의 제조 과정이 필요하며 특히 미립구 제조 시 크기 조절이 어렵다는 단점을 갖고 있다. 따라서 본 연구에서는 락타이드글리콜라이드 공중합체(PLGA)와 덱스트란의 서로 다른 고분자를 초고주파 분쇄 유무에 따른 수중유형(O/W) 용매 증발법을 이용하여 이중층 미립구를 제조하였다. 또한 PLGA의 농도에 따라 미립구 크기의 변화를 연구하였다. 이중층 미립구는 전자주사현미경, 동초점 형광 레이저현미경(CFLM), 캄스코프를 이용하여 조사하였다. 제조된 이중층 미립구의 외부층이 매끄러운 구형의 형태를 나타냄을 확인할 수 있었으며, 절단시 내부층과 외부층의 형태를 확실히 구분할 수 있었다. 이에 외부층과 내부층의 구성 물질을 확인하고자 플루오르신-5-이소시아네이트-덱스트란(FITC-덱스트란)을 이용해 CFLM을 관찰한 결과 형광을 띠는 덱스트란으로 구성된 내부층과 형광을 띠지 않는 PLGA 외부층을 관찰하였다. 또한 PLGA의 함량에 따른 미립구의 크기는 전체적으로 증가하는 경향을 확인하였다. 이와 같은 결과로부터 비교적 간단한 수중유형 용매 증발법을 이용하여 PLGA와 덱스트란의 이중층 미립구의 제조가 가능함을 확인할 수 있었다.

**Abstract:** Double-layered spheres play an important role in controlling drug delivery for pharmaceutical application, because of the low initial burst compared with single-layered spheres and targetable delivery to specific organ. But it has drawback in loading drug and controlling size. In this study, we developed double-layered spheres using relatively simple oil-in-water (O/W) solvent evaporation method with/without ultrasonication and investigated the size variation of the double-layered microspheres on the contents of poly(lactide-co-glycolide) (PLGA). Double-layered spheres were characterized by scanning electron microscope (SEM), camscope, and confocal fluorescence laser microscope (CFLM). Double-layered spheres showed smooth surfaces and obvious difference between core and corona by SEM observation and camscope. We observed the fluorescent core in the double-walled spheres composed of FITC-dextran and PLGA using CFLM. It was found that the core of the microsphere was dextran and the corona of the fabricate microsphere was PLGA. Also, the more PLGA concentration, the more the size of the fabricating double-layered sphere observed.

**Keywords:** double-layered microspheres, PLGA, dextran, O/W, ultrasonication.

### 1. 서론

약물 전달 시스템의 목적은 질병 부위에 효과적으로 약물을 전달하고 그 효과를 극대화시킴으로써 질병치료에 있어서 약물을 최적화하는데 있으며 이를 위해, 보다 안정적이고 효과적인 약물을 개발하기 위한 연구가 활발히 진행 중이다.<sup>1-12</sup> 약물의 방출 제어는 약물

전달 시스템의 새로운 영역인 장용피 코팅의 등장으로 발전하게 되었다.<sup>5</sup> 약물의 방출 제어를 위한 방법으로서는 난용성 약물을 고분자 내에 나노크기로 분산시켜 표면적을 증가시키거나, 약물의 용해도 및 생체 이용률을 증가시키는 고체 분산제,<sup>2,4,8</sup> 바구니형, 및 통형 또는 층상의 격자 중에 다른 분자가 둘러싸인 고형 복합체인 포접 복합체,<sup>1,3,5,6,9</sup> 그리고 수용성 염 등에<sup>10</sup> 대한 연구가 활발히 진행 중이다. 이 방법들은 난용성 약물의 용해도를 증가시켜 가용화율을 증가시키며 대부분 국부 지향성을 갖거나 방출 제어를 할 수 있는 장점을

<sup>†</sup>To whom correspondence should be addressed. E-mail: gskhang@chonbuk.ac.kr

지니고 있다.<sup>11,12</sup>

약물의 방출 제어를 위한 또 다른 방법인 이중층 미립구의 제조 방법에는 우선 서로 다른 두 가지의 고분자를 용매에 용해시켜 섞은 후 상 분리 현상을 이용하는 방법으로 다중유제(water-in-oil-in-water, W/O/W 및 oil-in-oil-in-water, O/O/W)의 이중 유화 용매 증발법과 유중유형(oil-in-oil, O/O) 그리고 유중수형(water-in-oil, W/O)의 용매 증발법이 여기에 속하며 두 번째로는 우선 내부를 형성한 다음 바깥 부분을 서로 다른 고분자를 이용하여 코팅하는 방법으로써 동축 초고주파분쇄 분무기(coaxial ultrasonic atomizer)를 이용한 단백질 코팅 방법이 여기에 속한다.<sup>3,6,11-16</sup> 이중층 미립구는 단일층 미립구에 비해 초기 방출이 적으며 약물의 방출 제어 조절, 및 국부 지향성 부여 등의 장점을 갖고 있는 반면에 포집 방식이 까다롭고 2단계 이상의 과정이 필요하며 특히 나노미립구 제조시 크기 조절이 어렵다는 단점을 갖고 있다.<sup>12-19</sup>

전보에서는 W/O/W 이중 유화 용매 증발법을 이용하여 글리콜라이드-락타이드 공중합체(PLGA)텍스트란 이중층 나노미립구를 제조하였으며 수상과 유상의 공존이 관건인 이중층 나노미립구에서 계면활성제의 중요성을 확인하였다.<sup>3</sup> 이러한 계면활성제의 농도를 달리하여 이중층 나노미립구의 크기 및 물성을 조절할 수 있었다. 그러나 W/O/W 이중 유화 용매 증발법을 이용하여 제조한 경우 개선할 점으로서 이중층 나노미립구 제조 방법에 있어서 2단계 이상을 거쳐야 하며 또한 단계를 거침에 따라 액상간의 계면 면적의 증가로 인하여 계 전체의 자유에너지가 커져 빠른 시간 내에 처음의 O/W 상으로 붕괴되는 문제점이 있다.<sup>19,20</sup>

전보와 본 연구에 사용된 PLGA는 생체 내에서 젖산과 글리콜산으로 분해되고 최종적으로 이산화탄소와 물로 배출되는 생분해성, 생체 적합성을 갖고 있으며 미국 식품의약품 안전청에서 승인된 고분자이다. 그러나 생체 내에서 서서히 생분해되어 재시술이 필요없다는 장점에도 불구하고 약물이 함유된 PLGA 매트릭스 제조시 생체의 실험에서 외부층의 PLGA보다 약물을 함유하고 있는 중심에서 분해속도가 더욱 빨라서 영차 방출을 나타내지 못하는 단점을 갖고 있다.<sup>21-26</sup>

본 연구에서 사용된 텍스트란은 생분해성 기능을 가진 고분자로서 단량체로는  $\alpha$ -D-글루코스로 분자량은 천연 상태에서 4000000 g/mol 정도이다. 이러한 텍스트란은 물에 잘 녹는 수용성으로 시립제의 원료나 생리 식염수의 첨가제로 사용되고 있다.<sup>3,27</sup>

본 연구에서는 수용성 약물의 서방화를 위해서 전보의 실험에서 사용하였던 W/O/W의 복잡한 절차를 간소화하고 실험 단계에 따른 계의 자유에너지 증가로 인하여 야기되는 이중층 미립구의 붕괴를 막고자 내부층으로는 다당류인 텍스트란을, 외부층으로는 생분해성 고분자 PLGA로 이루어진 이중층 미립구를 초고주파 분쇄의 유무에 따른 두 가지 O/W 용매 증발법을 이용하여 제조하였다. 따라서 본 연구의 목적은 (1) O/W 용매 증발법으로 이중층 미립구를 제조하여 절차를 간소화하고 (2) PLGA가 이중층 미립구의 형성에 미치는 영향을 알아보고자 PLGA의 함량에 따라 텍스트란을 10, 30, 50, 100, 150, 및 300 w/w%로 변화시켜 이중층 미립구를 제조하였다. 제조된 이중층 미립구의 크기를 현미경을 통하여 관찰하였으며 동조점 레이저 형광 현미경(CLFM) 관찰을 통해 제조한 이중층 미립구의 형성을 관찰하였다. 또한 이중층 미립구의 표면과 단면의 모폴로지를 관찰하기 위하여 전자 주사 현미경(scanning electron microscope, SEM)으로 관찰하였다.

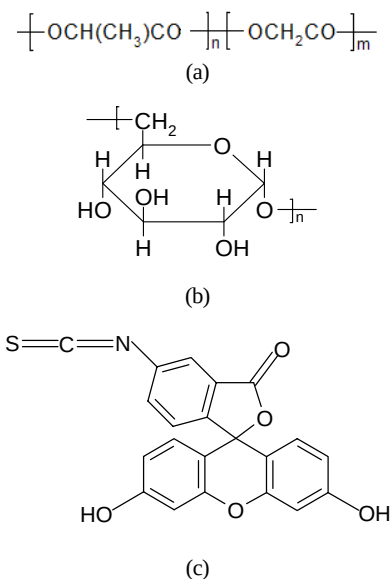
## 2. 실험

### 2.1 시약 및 재료

텍스트란은 분자량이 43000 g/mol로 Sigma Chem. Co. Ltd.(St. Louis, Mo, USA)제품을 구입하여 사용하였다. PLGA는 분자량이 90000 g/mol로 RESOMER RG 752(락타이드/글리콜라이드 몰비, 75/25, Boehringer Ingelheim Chem. Co. Ltd., Mannheim, Germany) 제품을 구입하여 사용하였다. 텍스트란 수용액의 안정화제로 쓰인 폴리(비닐 알코올)(PVA)은 분자량이 1500 g/mol로 Showa Chem Co. Ltd.(Tokyo, Japan) 제품을 사용하였다. CLFM 관찰을 위해 사용된 플루오르신 5-이소시아네이트 - 텍스트란(FITC-dextran)은 분자량이 40000 g/mol로 Sigma Chem. Co. 제품을 구입하여 사용하였다. 이염화메탄(DCM)은 Merck. Co(Menheim, Germany)에서 구입하여 사용하였다.

### 2.2 이중층 미립구의 제조

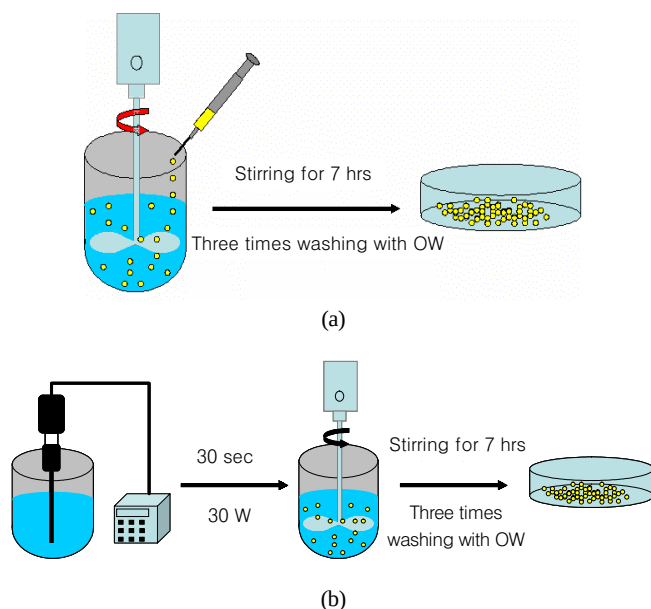
본 연구에서 사용된 텍스트란과 PLGA의 화학적 구조는 각각 Figure 1(a) 및 (b)에서 나타내었으며 CLFM을 관찰하는데 쓰인 FITC의 구조식은 (c)에 나타내었다. 또한 이중층 미립구를 제조하기 위한 각 성분들간의 조성은 Table 1에 나타내었다. 이중층 미립구의 제조는 Figure 2(a)에서처럼 O/W 방법을 이용하였다. 우선 50 mL의 증류수에 안정화제인 1.5 g의 PVA 및 0.5 g의 텍스트란을 첨가하여 용해시킨 분산상을 제조하고 5 mL의 DCM에 10, 30, 50, 100, 150, 및 300 w/w%의 PLGA를 각각 용해시킨 분산매를 한 방울씩 떨어뜨려 초고주파 분쇄 없이 7시간 이상의 지속적인 물리적 교반으로 제조하였으며 Figure 2(b)와 같이 50 mL의 증류수에 1.5 g의 안정화제인 PVA 및 0.5 g의



**Figure 1.** Chemical structures; (a) PLGA, (b) dextran, and (c) Fluorescein 5-isocyanate (FITC).

**Table 1.** Preparation Conditions of Double-Layered Microsphere in Simple Mechanical Method with/without Ultrasonication

| PLGA(g)    | DCM(mL) | Dextran(g) | PVA(g)    | Water(mL) |
|------------|---------|------------|-----------|-----------|
| 0.05(10%)  | 5       | 0.5        | 1.5(300%) | 50        |
| 0.15(30%)  | 5       | 0.5        | 1.5(300%) | 50        |
| 0.25(50%)  | 5       | 0.5        | 1.5(300%) | 50        |
| 0.50(100%) | 5       | 0.5        | 1.5(300%) | 50        |
| 0.75(150%) | 5       | 0.5        | 1.5(300%) | 50        |
| 1.50(300%) | 5       | 0.5        | 1.5(300%) | 50        |



**Figure 2.** Schematic diagram of fabrication method for the double-layered microsphere of PLGA and dextran using O/W solvent evaporation method; (a) simple mechanical stirring and (b) mechanical stirring after ultrasonication.

덱스트란을 첨가하여 용해시킨 분산상을 제조하고 5 mL의 DCM에 10, 30, 50, 100, 150, 및 300 w/w%의 PLGA를 각각 용해시킨 분산매를 함께 섞어 7시간 이상의 지속적인 물리적 교반으로 제조하였다. 본 실험에서 사용한 물리적 교반기는 RZR 2102(Heidolph Instrument GmbH & Co. KG, Schwabach, Germany)을 사용하였으며 회전속도는 분당 300 rpm으로 하였다. 초고주파 분쇄기는 ultrasonic dismembrator model 500 (Fisher Scientific, USA)을 사용하여 출력 30%에서 30초간 실시하였다. 교반 후 용액을 증류수로 희석시켜 원심분리기에서 2000 rpm으로 4분간 원심분리하여 미립구를 가라앉힌 후에 상등액을 걸러내어 버린 다음 5번의 증류수 세척과정을 통해 미립구를 얻어내었다. 이렇게 얻어진 미립구는 56 °C와 80 mtorr 조건의 동결건조기에서 일주일 동안 건조시켰다.

### 2.3 캄스코프 관찰

제조한 이중층 미립구의 외부 형태, 및 크기를 측정하기 위해 캄스코프(Camscope, Model SV-32, Sometech, Korea)를 통하여 300배의 배율에서 실시하였으며 관찰된 이미지는 IT PRO(Sometech, Korea)를 통하여 분석하였다.

### 2.4 SEM 관찰

이중층 미립구의 표면과 단면의 모폴로지를 관찰하기 위하여 SEM (model s-2250N, Hitachi Co., Tokyo, Japan)으로 교류전압(ACC voltage) 15 kV에서 각각 60, 500, 및 800 배율로 관찰하였으며 또한 단면의 관찰을 위하여 액체질소에서 동결시켜 잘라내어 실시하였다. 본 연구에서는 이중층 미립구의 SEM 관찰을 위하여 플라즈마 스퍼터(Emitect, K575, UK)를 이용하여 아르곤 가스 하에서 백금코팅을 실시한 후 관찰하였다.

### 2.5 CFLM 관찰

제조한 이중층 미립구의 내부층인 덱스트란이 PLGA에 의해 포접되어 있는지를 확인하기 위해서 CFLM을 이용하였다. 형광물질을 감지하는 CFLM 특성상 덱스트란에 형광물질이 존재하는지 FITC-덱스트

란을 사용하였다. 본 측정은 일정량의 제조된 이중층 미립구가 뿌려진 슬라이드 글라스에 커버를 덮어 고정시킨 후 200 배율로 실시하였다.

## 3. 결과 및 토론

### 3.1 이중층 미립구의 형태와 특성

이중층 미립구 제조의 기본조건은 용매의 장력 차이 및 두 가지 고분자의 친수 및 소수성의 성질 차이에 의한 상 분리이다. 성질이 유사한 용매끼리는 서로 상 분리되지 못하고 섞이기 때문에 이중층 미립구의 제조가 어렵다.<sup>13,16</sup> 따라서 본 연구에서는 성질이 아주 다른 친수성의 덱스트란과 소수성의 PLGA의 상 분리를 이용하여 미립구를 제조하였다. 그러나 성질의 큰 차이로 인해서 두 고분자 사이의 반발력이 강하여 오히려 그들의 공존을 방해하게 된다. 이러한 현상을 방지하기 위하여 안정화제인 PVA를 분산매인 덱스트란 수용액에 용해시켜 이중층 미립구를 제조하였다. 그러나 PVA의 침전에 따른 영향으로 제조한 미립구들간의 회합 현상이 존재하였으며 이러한 현상은 초고주파 분쇄를 실시하였을 경우 더 많이 보였으나 초고주파 분쇄의 유무에 관계없이 발생하였으며 이는 안정화제인 PVA의 양과 미립구의 제조 조건을 조절한다면 미립구와 안정화제의 고른 분산으로 배제시킬 수 있다고 사료된다.<sup>15,18</sup>

본 연구에서 초고주파 분쇄 유무에 따른 O/W용매 증발법을 이용하여 PLGA 함량에 따라 제조한 이중층 미립구의 크기와 특성을 캄스코프를 이용하여 관찰하였으며, 각각 제조한 이중층 미립구를 비교하여 Table 2와 Figures 3 및 4에 나타내었다. 이 결과로부터, PLGA의 농도가 증가할수록 제조한 미립구의 크기가 증가함을 확인할 수 있었으며 초고주파 분쇄 유무에 관계없이 매끄러운 표면을 갖는 구형의 미립구의 형태를 띠고 있음을 확인할 수 있다. 그러나 제조한 미립구는 초고주파 유무에 따라, 즉 용매의 증발 속도에 따라 미립구의 투명도와 크기의 분산에서 큰 차이를 보이는 것으로 사료된다.

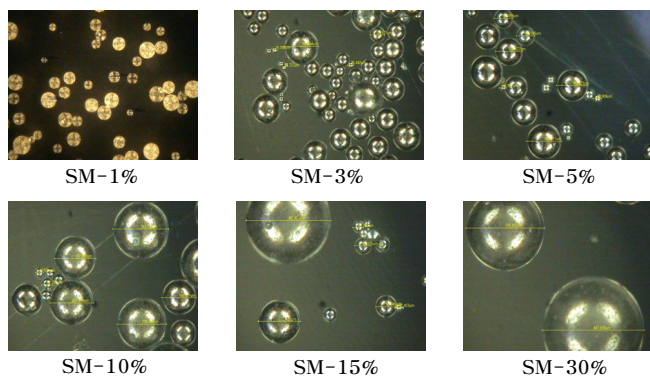
초고주파 분쇄없이 O/W 용매 증발법을 이용할 경우 이중층 미립구를 제조하기 위하여 분산매인 덱스트란 수용액에 PLGA를 DCM에 녹인 분산상을 주사기를 통하여 한 방울씩 떨어뜨린 후 교반을 실시한 결과 DCM의 느린 휘발로 인한 투명한 구체를 형성하며 초고주파 분쇄 후 O/W 용매 증발법을 이용한 경우에는 PLGA를 DCM에

**Table 2.** Characteristics of Double-Layered Microsphere in Simple Mechanical Method with/without Ultrasonication

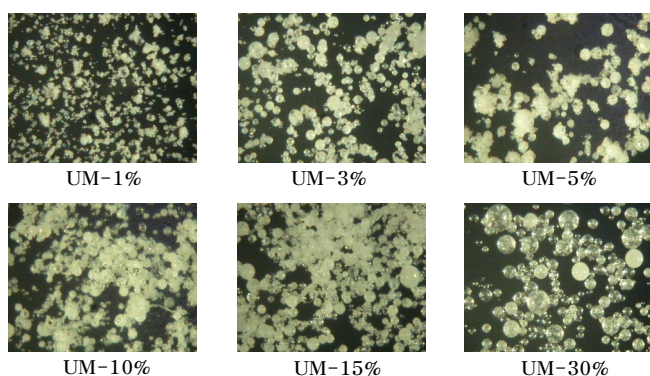
| Batch no. | PLGA conc. (g(w/v%)) | Transparency(T) or opacity(O) | Spheres size (μm) |
|-----------|----------------------|-------------------------------|-------------------|
| SM-1%     | 0.05(10%)            | T                             | less than 5~91    |
| SM-3%     | 0.15(30%)            | T                             | 12 ~ 162          |
| SM-5%     | 0.25(50%)            | T                             | 30 ~ 189          |
| SM-10%    | 0.50(100%)           | T                             | 39 ~ 267          |
| SM-15%    | 0.75(150%)           | T                             | 52 ~ 487          |
| SM-30%    | 1.50(300%)           | T                             | over 100~1000     |
| UM-1%     | 0.05(10%)            | O                             | 91 and less       |
| UM-3%     | 0.15(30%)            | O                             | 10 and less ~ 130 |
| UM-5%     | 0.25(50%)            | O                             | 10 and less ~ 150 |
| UM-10%    | 0.50(100%)           | O                             | 10 and less ~ 411 |
| UM-15%    | 0.75(150%)           | O                             | 10 and less ~ 486 |
| UM-30%    | 1.50(300%)           | O                             | 10 and less ~ 586 |

SM-simple mechanical stirring. UM-mechanical stirring after ultrasonication.





**Figure 3.** The morphology observation of double-layered microspheres with variation of PLGA concentration using camscope(×300) (simple mechanical stirring method).



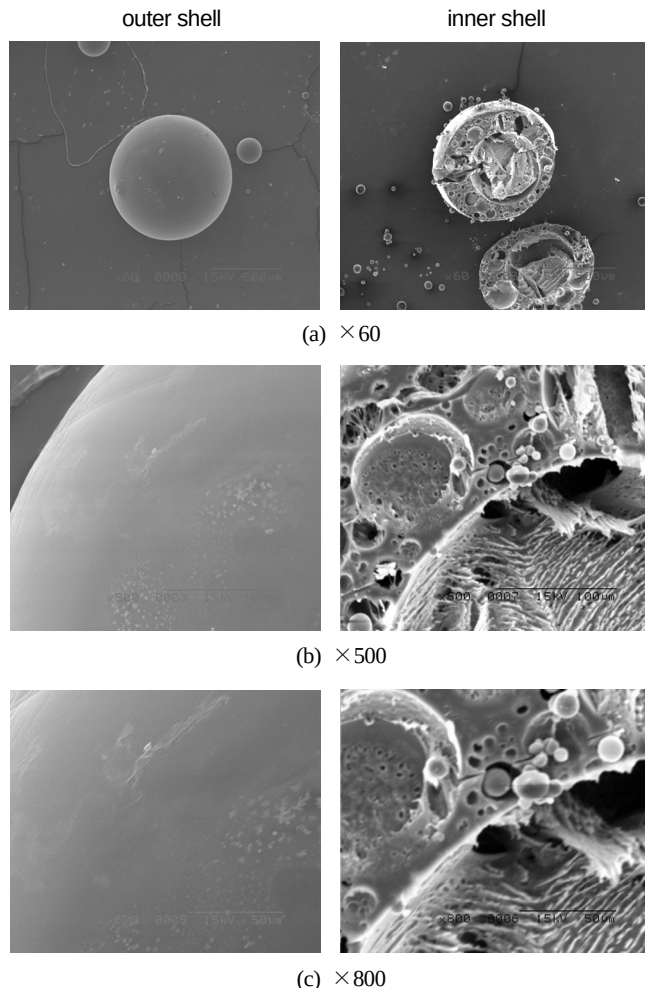
**Figure 4.** The morphology observation of double-layered microspheres with variation of PLGA concentration using camscope(×300) (mechanical stirring after ultrasonication).

녹인 분산상을 텍스트란 수용액 분산매에 첨가하여 초고주파 분쇄 후 교반을 실시한 결과 DCM의 고른 분산으로 인해 휘발이 촉진되며 이 때 DCM에 용해되어 있는 PLGA가 석출되어 재결정이 발생하며, 이로 인해 불투명한 흰색의 구체를 형성하는 것으로 사료된다.<sup>3</sup> O/W 용매 증발법을 이용하여 제조한 이중층 미립구는 초고주파 분쇄의 유무에 관계없이 수  $\mu\text{m}$ 이하의 크기부터 수백  $\mu\text{m}$ 에 이르는 미립구가 존재하였으며 전체적으로 미립구의 크기가 증가하는 경향을 보였다. 이는 분산상인 PLGA의 농도 증가로 인한 점도가 증가하여 포접된 분산매인 텍스트란이 빠져나가는 것을 느리게 함으로써 PLGA 이중층 미립구내의 텍스트란 포접량을 증가시켜 크기가 증가하는 것으로 사료된다.

### 3.2 SEM 관찰

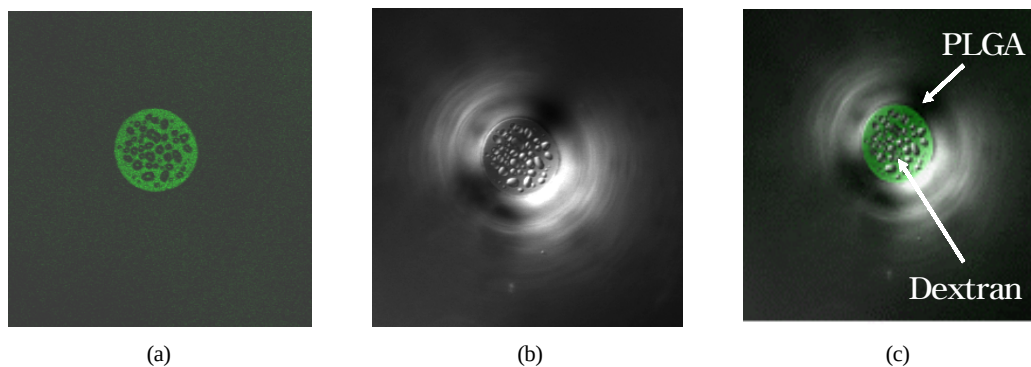
초고주파 분쇄 유무에 따른 O/W 용매 증발법으로 제조된 텍스트란 함유 PLGA 이중층 미립구의 표면과 단면의 모폴로지를 SEM을 통해 관찰한 결과를 Figure 5에 나타내었다. Figure 5(a)에서 볼 수 있듯이 표면은 매끄러우며 전체적으로 구형을 이루고 있다. 또한 Figure 5(b)에서 단면의 모폴로지를 보면 내부와 외부의 구조가 다를 수 있었다. 또한 외부의 다공이 많은 구조는 PLGA로 구성되어 있기 때문으로 보인다. 이에 O/W용매 증발법을 이용하여 텍스트란을 포함하는 PLGA 이중층 미립구를 제조하였음을 확인하였다.

### 3.3 CFLM 관찰

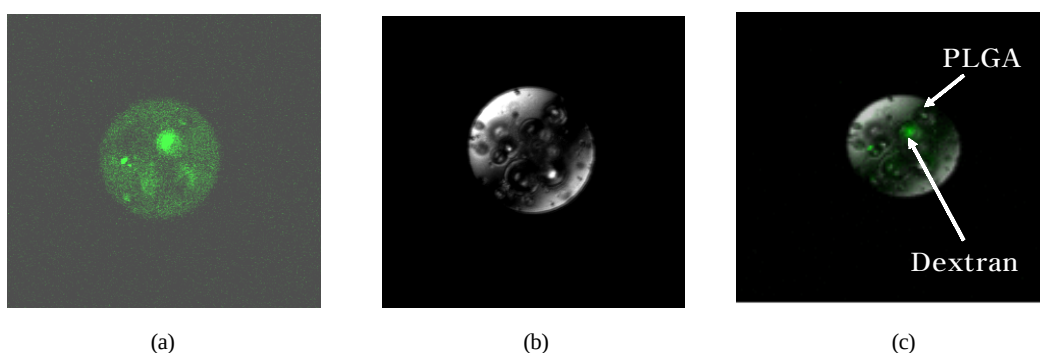


**Figure 5.** Surface characterization of the outer shell (PLGA) and inner shell (dextran) of the double-layered microsphere of PLGA and dextran using O/W solvent evaporation method; (a) ×60, (b) ×500, (c) ×800.

제조한 미립구의 SEM의 단면 관찰을 통해 확인한 서로 다른 외부층과 내부층의 구성물질을 확인하고자 FITC가 결합되어 있는 텍스트란을 이용하여 CFLM을 관찰하였다. Figure 6의 (a), (b), 및 (c)는 본 연구에서 초고주파 분쇄없이 실시한 물리적 교반을 이용하여 제조한 이중층 미립구의 CFLM 관찰 결과이다. Figure 6(a)의 형광 사진에서 보듯이 FITC의 형광색이 뚜렷이 나타나 있으며 (b)에서는 비형광 사진을 보여주고 있다. (b)에서는 내부와 외부가 확실히 구별됨을 알 수 있으며 이것으로 텍스트란으로 구성된 내부층과 PLGA로 구성된 외부층으로 이루어진 이중층 미립구가 제조됨을 알 수 있었다. Figure 7 (a), (b), 및 (c)는 초고주파 분쇄 후 물리적 교반을 이용하여 제조한 이중층 미립구의 CFLM 관찰 결과이다. Figure 6(a)의 결과와 마찬가지로 Figure 7(a)에서 형광 물질을 확인하였으며 이에 위의 두 가지 방법으로 텍스트란을 포접하는 PLGA 이중층 미립구를 제조하였음을 확인하였다. 그러나 초고주파 분쇄없이 실시한 물리적 교반을 이용하여 제조한 이중층 미립구와 초고주파 분쇄 후 교반법을 이용하여 제조한 이중층 미립구를 비교하여 보았을 때 Figure 6보다 Figure 7의 외부층이 얇다는 것을 확인할 수 있었으며 이는 초고주파 분쇄로 인해 분산매가 분산상에 고르게 분산되어 분산상을 용해시킨 용매의 증발 속도가 빨라 나타난 결과로 사료된다.



**Figure 6.** Confocal laser microscope images of double-layered microsphere fabricated using simple mechanical stirrer method without ultrasonication( $\times 200$ ); (a) fluorescence image, (b) non fluorescence image, and (c) merged image of (a) and (b).



**Figure 7.** Confocal laser microscope images of double-layered microsphere fabricated using mechanical stirrer method with ultrasonication( $\times 200$ ); (a) fluorescence image, (b) non fluorescence image, and (c) merged image of (a) and (b).

#### 4. 결론

소수성인 PLGA와 친수성인 덱스트란의 서로 다른 성질의 고분자를 이용하여 초고주파 분쇄 유무에 따른 O/W 용매 증발법을 이용하여 전보의 실험에서 사용하였던 W/O/W 이중 유화 용매 증발법보다 절차를 간소화하였으며 비교적 용이하게 이중층 미립구를 제조하였다. 이를 캄스코프, SEM 관찰을 통하여 초고주파 분쇄 유무에 관계없이 제조한 이중층 미립구가 매끄러운 표면을 갖고 있는 구형의 형태를 띠며 내부층이 외부층과 뚜렷히 구분되어 있는 즉 이중층 미립구가 형성되어 있음을 확인하였다. 이에 형광 물질인 FITC가 결합되어 있는 덱스트란을 이용한 CFLM 분석을 통해 분산매인 친수성의 덱스트란을 포접하고 있는 PLGA 이중층 미립구를 형성하였음을 확인하였다. 또한 분산상인 PLGA의 함량이 증가할수록 분산상의 점도 증가로 인하여 미립구의 크기가 증가함을 확인하였으며 이에 따라 안정화제와 미립구의 제조 조건을 조절한다면 크기의 조절이 가능할 것으로 사료된다. 본 연구에서 제조한 이중층 미립구는 덱스트란 내부에 여러 약물 및 단백질로 포접시키고 PLGA에 환부로 목표 지향화할 수 있는 리셉터/리간드를 포접시켜 특정 약물을 국부 지향화할 수 있다고 사료된다.

현재 PLGA와 덱스트란으로 이루어진 이중층 미립구의 제조 조건의 최적화 및 계면활성제의 영향과 함께 내부 코어층에 친수성/소수성 약물에 다른 약물의 포접 영향 및 방출 경향 그리고 외부층에 리셉터/리간드 등의 포접 등에 대한 연구 및 이중층 미립구의 나노메조크기화

의 연구도 진행중이다.

**감사의 글 :** 본 연구는 과학기술부(2004-01352, 2004-00274)의 연구 지원에 의하여 이루어졌으므로 이에 감사드립니다.

#### 참고문헌

1. H. B. Lee, G. Khang, J. C. Cho, J. M. Rhee, and J. S. Lee, "Fentanyl-loaded PLGA microspheres for long acting anesthesia", in *Controlled Drug Delivery : Designing Technologies for the Future*, ACS Symp. Series 752, K. Park and R. J. Mersny, Editors, ACS, Washington D.C., pp 385-394 (2000).
2. G. Khang, J. K. Jeong, J. M. Rhee, H. C. Shin, and H. B. Lee, "Solid dispersion in polymeric vehicles for bioavailability improvement of a poorly water-soluble drug", in *Biomaterials and Drug Delivery toward New Millennium*, K. D. Park, I. C. Kwon, N. Yui, S. Y. Jeong, and K. Park, Editors, Han Rim Won, pp 309-320 (2000).
3. G. Khang, J. M. Rhee, J. S. Lee, and H. B. Lee, *Polym. Sci. Tech.*, **12**, 4 (2001).
4. G. Khang, J. K. Jeong, J. S. Lee, J. M. Rhee, and H. B. Lee, *Polym. Sci. Tech.*, **13**, 342 (2002).
5. H. B. Lee, D. H. Lee, B. K. Kang, S. Y. Jeung, and G. Khang, *J. Korean Pharm. Sci.*, **32**, 241 (2002).
6. G. Khang, J. M. Rhee, J. K. Jeong, J. S. Lee, M. S. Kim, S. H. Cho, and H.

- B. Lee, *Macromol. Res.*, **11**, 207 (2003).
7. J. C. Cho, D. Yun, G. Khang, J. M. Rhee, Y. S. Kim, J. S. Lee, and H. B. Lee, *Biomaterials Res.*, **4**, 136 (2000).
8. S. C. Shin, I. J. Oh, and I. B. Koh, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **20**, 193 (1990).
9. K. D. Hong, Y. S. Ahn, J. T. Ko, S. H. Yuk, H. S. Shin, J. M. Rhee, G. Khang, and H. B. Lee, *Polymer(Korea)*, **29**, 260 (2005).
10. Y. B. Jun, S. I. Kim, and Y. I. Kim, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **20**, 99 (1990).
11. H. S. Kim, S. K. Lee, S. U. Choi, H. S. Park, H. J. Jeon, and Y. W. Choi, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **32**, 27 (2002).
12. S. Freiberg and X. X. Zhu, *Inter. J. Pharm.*, **282**, 1 (2004).
13. Y. Y. Yang, M. Shi, S. H. Goh, S. M. Moochala, S. Ng, and J. Heller, *J. Control. Rel.*, **88**, 201 (2003).
14. M. Shi, Y. Y. Yang, C. S. Chaw, S. H. Goh, S. M. Moochala, S. Ng, and J. Heller, *J. Control. Rel.*, **89**, 167 (2003).
15. Y. Y. Yang, T. S. Chung, X. L. Bai, and W. K. Chan, *Chem. Eng. Sci.*, **96**, 101 (2004).
16. Y. Yeo and K. Park, *J. Control. Rel.*, **100**, 379 (2004).
17. C. Berkland, E. Pollauf, D. W. Pack, and K. Kim, *J. Control. Rel.*, **96**, 101 (2004).
18. Y. Y. Yang, H. H. Chia, and T. S. Chung, *J. Control. Rel.*, **69**, 81 (2000).
19. K. J. Leach and E. Mathiowitz, *Biomaterials*, **19**, 1973 (1998).
20. Y. Yoo and S. Lim, *Polymer(Korea)*, **21**, 490 (1997).
21. K. J. Leach, S. T. Takahashi, and E. Mathiowitz, *Biomaterials*, **19**, 1981 (1998).
22. J. C. Cho, G. Khang, H. S. Choi, J. M. Rhee, and H. B. Lee, *Polymer(Korea)*, **24**, 728 (2000).
23. W. I. Son, D. I. Yun, G. Khang, Y. S. Kim, B. S. Kim, and H. B. Lee, *Biomaterials Res.*, **4**, 92 (2000).
24. T. Nakamura, S. Hitomi, S. Watanabe, Y. Shimizu, K. Jamshidi, S. H. Hyon, and Y. Ikada, *J. Biomed. Mater. Res.*, **23**, 1115 (1989).
25. S. S. Shah, Y. Cha, and C. G. Pitt, *J. Control. Rel.*, **18**, 261 (1992).
26. M. K. Yoon and Y. W. Choi, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **34**, 1 (2004).
27. S. H. Kim, B. H. Kim, D. M. Kim, and D. L. Cho, *Polymer(Korea)*, **26**, 778 (2002).