

보조계면활성제 첨가에 따른 잘토프로펜을 함유한 PLGA 미립구의 생체외 방출 거동: 제조 및 특성

엄 신 · 유석철 · 김용기 · 이영현 · 이은용 · 유 현 · 이동원 · 강길선[†]

전북대학교 BIN 융합공학과, 고분자나노공학과

(2010년 1월 20일 접수, 2010년 3월 16일 수정, 2010년 3월 17일 채택)

Effect of Cosurfactants on the Release Behavior of Zaltoprofen-loaded PLGA Microspheres in *In Vitro*: Preparation and Characterization

Shin Eom, Seok Cheol Yoo, Yong Ki Kim, Young Hyun Lee,
Eun Yong Lee, Hyeon Yu, Dongwon Lee, and Gilson Khang[†]

Department of BIN Fusion Technology & Department of Polymer · Nano Science
& Technology, Chonbuk National University, 664-14, Dukjin Ku, Jeonju 561-756, Korea

(Received January 20, 2010; Revised March 16, 2010; Accepted March 17, 2010)

초록: 잘토프로펜은 프로피온산 유도체인 비스테로이드성 소염진통제로서 아급성 및 만성염증에 큰 억제 효과를 가지고 있다. 지속적인 약물의 방출을 위해서 PLGA의 분자량과 보조계면활성제의 농도를 달리하여 O/W 용매 증발법에 의해 잘토프로펜이 함유된 PLGA 미립구를 제조하였다. 잘토프로펜이 함유된 PLGA 미립구의 물리화학적 성질 및 표면형태를 조사하기 위해 주사현미경, X선 회절 분석법 그리고 시차 주사 열량계를 이용하였다. PLGA 분자량과 보조계면활성제의 농도가 증가할수록 미립구의 크기도 증가한다. PLGA 분자량과 보조계면활성제의 농도가 증가할수록 미립구의 다공성이 줄어들고, 느린 약물의 방출을 보인다. 본 연구에서는 PLGA의 분자량과 보조계면활성제의 농도를 조절하여 약물이 함유된 미립구의 방출 계수를 제어할 수 있을 것으로 사료된다.

Abstract: Zaltoprofen, a propionic acid derivative non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID), is known to have powerful inhibitory effects on acute, subacute and chronic inflammation. We developed poly(lactide-co-glycolide) (PLGA) microspheres loaded with zaltoprofen for sustained controlled delivery using an oil-water solvent evaporation methods by varying PLGA molecular weight and cosurfactant contents. Physicochemical properties and morphology of zaltoprofen-loaded PLGA microspheres were investigated by scanning electron microscope, X-ray diffraction and differential scanning calorimeter. The size of microspheres increased with the molecular weight of PLGA and the content of cosurfactants. The increase of PLGA molecular weight and cosurfactant content decreased the porosity of microspheres, subsequently resulting in the slow drug release. The results demonstrated that the adjustment of PLGA molecular weight and the cosurfactant content allowed us to control the drug release profiles of drug-loaded microspheres.

Keywords: zaltoprofen, O/W, PLGA microspheres, cosurfactant, solvent-evaporation method.

서 론

잘토프로펜은 프로피온산 유도체인 비스테로이드성 소염진통제로서 카라지난, 나이스타틴 그리고 머스타드에서 유발된 급성염증에 큰 억제 효과를 가지고 있을 뿐만 아니라 아급성 및 만성 염증에도 효과를 가지고 있다.¹ 하지만, 소염진통제는 부분적으로 두 가지 기전을 통해 점막손상을 일으키는데, 점막에 대한 직접적이며 국소적인 작용과 전신적인 작용이 있다.² 또한, 잘토프로펜은 성인을 기준으로 약 80 mg 용량을 1일 3회 복용이 필요하며, 따라서 환자의 편리성과 순응

도를 개선할 수 있는 서방형 약물전달 시스템이 필요하다. 그중 하나로 서방성 방출특성을 가지고 있으며 방출속도제어가 가능한 생분해성 미립구의 연구가 활발하게 진행되고 있다.^{3,4}

주로 이용되는 생분해성 고분자로는 폴리에스테르 계열의 락타이드-글리콜라이드 공중합체(PLGA)가 있으며 생분해성과 생체적합성의 특징으로 인하여 약물전달체로서 다양한 분야에 이용되고 있다.⁵⁻⁷ 이러한 고분자는 분자량과 공중합시 분율조절의 요인으로 인해 약물의 방출을 조절할 수 있다는 장점이 있고 미국식품의약국(FDA)에서 허가를 받은 물질이기도 하다.⁸⁻¹¹ 생분해성 고분자를 이용한 미립구는 아주 다양한 방법으로 제조되고 있다. 그 예로 용매추출/증발, 상 분리, 분무건조법 등이 있다. 그 중에서 용매추출/증발법에 의한 미립

[†]To whom correspondence should be addressed.
E-mail: gskhang@jbnu.ac.kr

구의 제조는 산업적으로 대형화하기 쉬우며, 무균의 미립구를 제조할 수 있다는 장점이 있어 널리 사용되고 있는 방법이다.^{12,13}

생분해성 고분자 미립구를 이용한 약물의 전달방법으로서 단일층 미립구는 지속적인 약물방출에 있어서 표면에 포접되어져 있는 약물의 방출로부터 야기된 높은 초기 버스트, 영차 방출과 낮은 포접률을 극복하는데 있어서 여러 내제된 어려움을 가지고 있다.¹⁴⁻¹⁸ 단일층 미립구의 이러한 결점을 극복하고 약물방출 계수조절을 향상시키기 위해서 명확한 구조와 크기를 가지고 있는 이중층 미립구의 제조를 위한 다양한 기술들이 사용되었다.¹⁸⁻²⁰

본 연구에서는 소염진통제로 사용되는 잘토프로펜을 함유한 PLGA 이중층 미립구를 O/W 용매추출/증발법을 이용하여 제조하였고, 생체 외 방출 거동의 확인과 보조계면활성제로 사용된 Labrafil® M1944CS의 첨가유무에 따라 생체 외 방출 거동과 미립구의 특성이 어떻게 달라지는지를 확인하고자 하였다. 여기서 계면활성제는 인체 내에 적은 양의 약물이 서서히 방출되도록 방출률을 조절할 수 있는 장점을 가지고 있다. 따라서, 독성이 큰 약물의 미립구 제조에 사용할 수 있을 것으로 사료된다. Labrafil은 PEG 유도체로서 비이온 양친매성 계면활성제이다. Labrafil은 마이크로에멀션을 제조하는 보조계면 활성제로 주로 사용되고 생체적합하며 생분해성이라는 특성을 가지고 있다.²¹ 제조된 미립구의 크기, 표면과 단면의 상태, 분해 후의 상태는 전자 주사 현미경(SEM)을 이용하여 관찰하였다. 제조된 미립구의 생체 외 방출 거동을 조사하기 위하여 고성능 액체크로마토그래피(HPLC)를 사용하였으며 결정성 여부를 확인하기 위하여 X-선 회절 분석기(XRD), 시차주사열량계(DSC)를 이용하였다.

실 험

시약 및 재료. 모델 약물인 잘토프로펜은 마성상사(한국)에서 구입하여 사용하였다. 생분해성 고분자인 PLGA는 Resomer™ RG 502H(Mw 8000 g/mole, lactide/glycolide mole ratio, 50/50, Boehringer Ingelheim), RG 752(Mw 20000 g/mole, 75/25, Boehringer Ingelheim), RG 756(Mw 33000 g/mole, 75/25, Boehringer Ingelheim, 독일) 제품을 사용하였다. 유화제로 사용한 폴리비닐알코올(PVA, Mw 13000~23000 g/mole)은 Sigma-Aldrich(미국)에서 구입하여 사용하였다. 보조계면 활성제인 Labrafil M 2125 CS는 Gatefosse(프랑스) 제품을 사용하였다. 그 외의 용매 및 시약은 HPLC 등급을 사용하였다.

이중층 미립구의 제조. 모델약물인 잘토프로펜을 함유하는 이중층 미립구의 제조는 Table 1에서 제시한 것과 같이 O/W 유화용매 증발법을 이용하여, PLGA의 분자량과 보조계면활성제의 농도를 달리하여 제조하였다. 이중층 미립구의 제조과정은 Figure 1에서 나타내었다. 먼저, PLGA를 5 mL의 디클로로메탄에 용해시킨 후 20 w/w% 잘토프로펜을 용해시켜 O상을 제조한다. 그후 제조된 1.0 w/v%의 PVA 용액과 보조계면활성제를 상온에서 700 rpm으로 교반하면서 O 용액을 피펫을 이용하여 적하한 후 5시간 동안 교반하여 용매를 증발시킴으로써 이중층 미립구를 제조하였다. 실험에 사용된 물리적 교반기로는 RZR 2102(Heidolph Instrument GmbH & Co, Schwabach, 독일)을 사용하였다. 이렇게 제조된 미립구는 원심분리기를 이용하여 2500 rpm으로 5분 동안 원심분리하고 가라앉은 미

Table 1. The Preparation Condition and Characteristics of Zaltoprofen Loaded Double-Layered PLGA Microspheres

Batch No.	Initial drug loading (w/w%)	PLGA M_w	PVA (w/v%)	Cosurfactant conc. (w/w%)	Size (μ m) $\pm$ SD	EE (%)
1	20	8	1.0	—	54+5	81
2	20	20	1.0	—	70+6	79
3	20	33	1.0	—	85+10	67
4	20	8	1.0	10	61+8	68
5	20	20	1.0	10	66+6	65
6	20	33	1.0	10	86+11	62
7	20	8	1.0	20	66+6	63
8	20	8	1.0	30	73+8	45

EE: Encapsulation efficiency. w/w: Initial drug loading (Cosurfactant/PLGA).

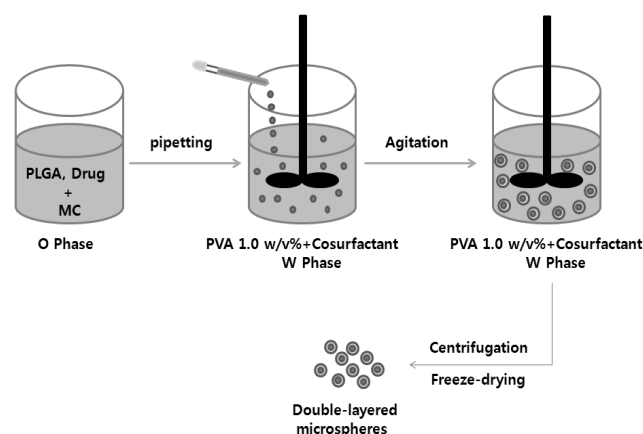


Figure 1. Preparation schemes of double-layered microspheres using O/W emulsion.

립구를 제외한 상등액을 제거하고 새로운 증류수를 첨가하는 방법으로 5회 이상 세척한다.⁵ 이렇게 얻어진 미립구는 동결건조한 후 사용 전까지 습기를 제거하여 4 °C에서 보관하였다.

이중층 미립구의 형태학적 분석. PLGA의 분자량과 보조계면 활성제의 농도에 따라 제조된 이중층 미립구의 표면과 단면의 특성분석은 주사전자현미경(LV-SEM, S-3000N, Hitachi Co, Tokyo, 일본)을 이용하여 분석하였다. SEM 분석을 위해 시료를 탄소테이프 위에 고정시키고 아르곤 가스를 충전하여 백금-팔라듐코팅을 500초간 실시하였다. 코팅된 시료는 5.0 kV에서 관찰하였다. 또한, 미립구의 분해거동을 관찰하기 위해서 1주 동안 생체의 방출 실험 후 미립구를 수집하고 동결 건조하여 SEM 관찰을 통해 분해정도를 확인하였다.

결정화도 분석. 잘토프로펜과 PLGA 그리고 제조된 이중층 미립구의 결정학적 구조를 XRD(MAX 2500 X-ray diffractometer, Rigaku, 일본)와 DSC(TA Instrument DSC 2010, Dupont, 미국)를 이용하여 분석하였다. X선 회절은 0.3 mm 두께의 투명한 유리기판에 일정량의 시료를 충분히 적층하여 배향이 발생하지 않도록 4°/min의 속도로 10~80° 범위 내에서 30 mA, 40 kV 조건으로 측정하였다.²² DSC는 10 °C/min의 승온속도로 30~290 °C의 범위에서 온도를 증가시키면서 결정성을 확인하였다.²³

이중층 미립구내의 약물함량 분석. 제조된 이중층 미립구내 약물

의 함량을 측정하기 위해서 먼저 20 mg의 미립구를 2 mL의 디클로로메탄에 넣어 PLGA를 녹이고 메탄올을 18 mL을 첨가하여 미립구 내에 존재하는 잘토프로펜을 추출하였다. 상등액 1 mL를 취하여 0.45 μm 의 PTFE(Tokyo Roshi Kaisha, Ltd, 일본) 필터를 이용하여 여과한 후 20 μL 를 취하여 289 nm에서 HPLC를 이용하여 측정하였다. 이후 총 사용된 고분자의 양과 약물의 비를 검출된 약물의 양과 비교하여 다음과 같은 공식을 이용하여 포접률(EE, encapsulation efficiency)을 계산하였다.^{24,25}

$$\text{포접률 (\%)} = \frac{\text{미립구 내의 약물양}}{\text{사용한 전체 약물의양}} \times 100$$

생체외 방출 거동. 제조된 이중층 미립구에서 약물방출은 20 mL의 인산염 완충용액(PBS, pH 7.4)에 20 mg의 미립구를 넣어 현탁하고 인큐베이터 안에서 37 $^{\circ}\text{C}$, 100 rpm으로 교반하면서 일정 기간 별로 시료를 취하여 HPLC 분석을 하였다. 제조된 미립구는 완충용액에서 분산이 늦는 현상이 발생한다. 이러한 문제를 해결하기 위해 Labrafil® M2125CS를 첨가하여 미립구를 완충용액에 분산시켜 미립구와 완충용액 사이의 친화력을 증가시켜 빠른 시간 내에 가라앉게 하여 약물의 방출 거동을 확인하였다.^{26,27} 약물의 방출 거동을 확인하기 위한

HPLC 분석기는 NS-4000 HPLC System(Futechs, 한국)과 NS-6000 Autosampler(Futechs, 한국)로 구성되었다. 이동상은 아세트니트릴/증류수를 각각 60:40(V/V%) 비율로 혼합한 후, 빙초산 0.2 (V/V%)를 첨가하여 교반한 후 사용하였다. 이동상은 사용하기 전에 초음파분쇄기를 이용하여 잔존가스를 제거한 후 사용하였다. 잘토프로펜의 검출 파장은 240 nm에서 측정하였고, 분석에 이용한 컬럼은 5 μm C₁₈컬럼(150 $\times$ 4.6 mm, Luna, 미국)을 사용하였으며, 유속은 1.0 mL/min, 시료주입량은 20 μL 로 설정하여 분석하였다.

결과 및 토론

이중층 미립구의 제조. 이중층 미립구 제조에 사용된 약물은 잘토프로펜을 생분해성 고분자는 PLGA를 사용하였고, 이중층 미립구의 제조조건, 포접률 및 미립구의 크기는 Table 1에 나타내었다. 제조된 미립구의 포접률은 PLGA의 분자량과 보조계면활성제의 농도에 따라 약 45~80%로 다르게 나타나는데, PLGA의 분자량이 낮은 경우 더 높은 포접률의 경향을 보이는 것을 확인할 수 있었다. 이러한 이유는 분자량이 낮은 고분자의 경우 점도가 낮기 때문에 고분자사슬간의 상호작용이 감소하여 안정화되는 과정에서 약물을 포접하기가 용이하기 때문으로 사료된다.^{27,28} 또한, 보조계면활성제 농도의 증가에 따

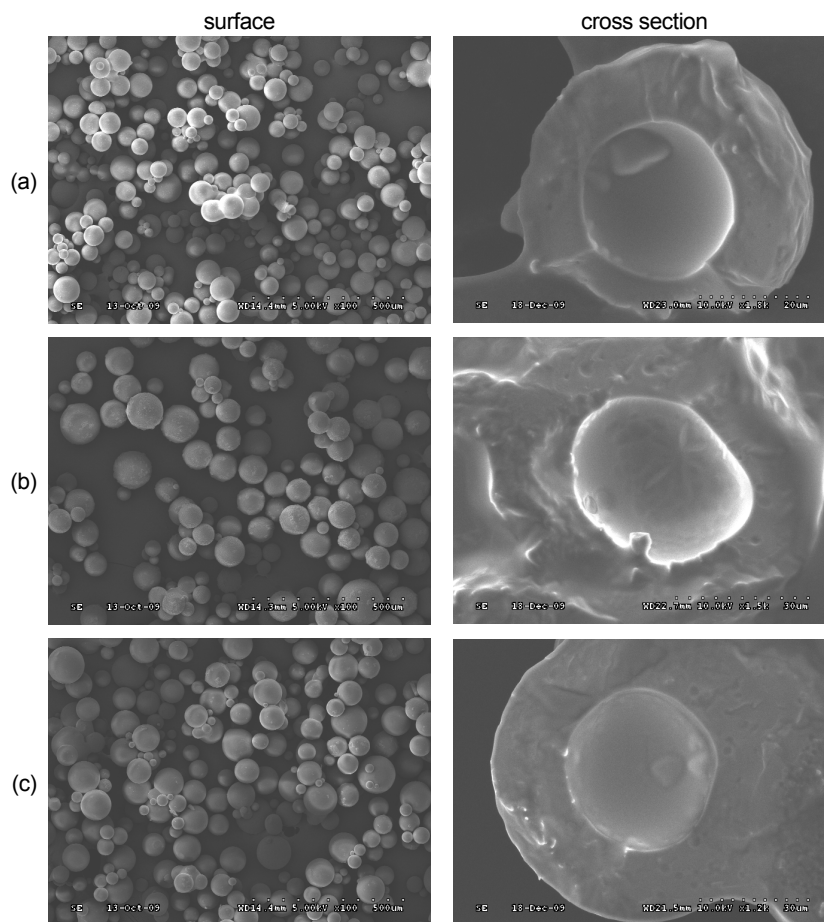


Figure 2. The surface and cross section morphologies of zaltoprofen loaded double-layered microspheres with different PLGA molecular weight: (a) 8 K; (b) 20 K; (c) 33 K.

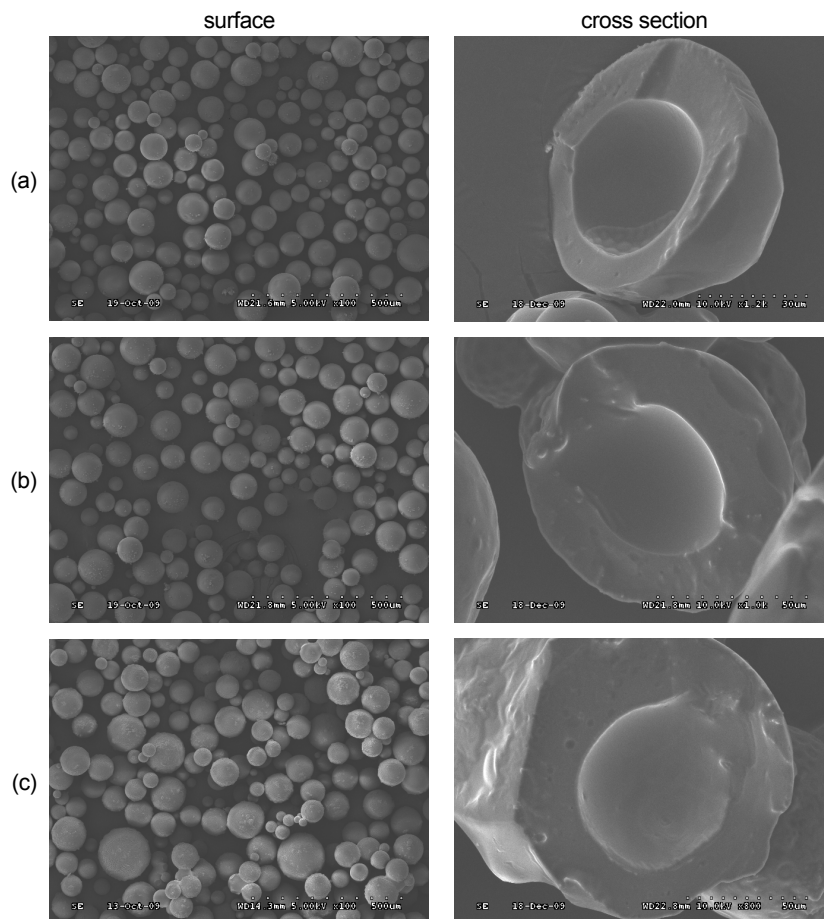


Figure 3. The surface and cross section morphologies of zaltoprofen loaded double-layered microspheres with different PLGA molecular weight at 10% cosurfactant: (a) 8 K; (b) 20 K; (c) 33 K.

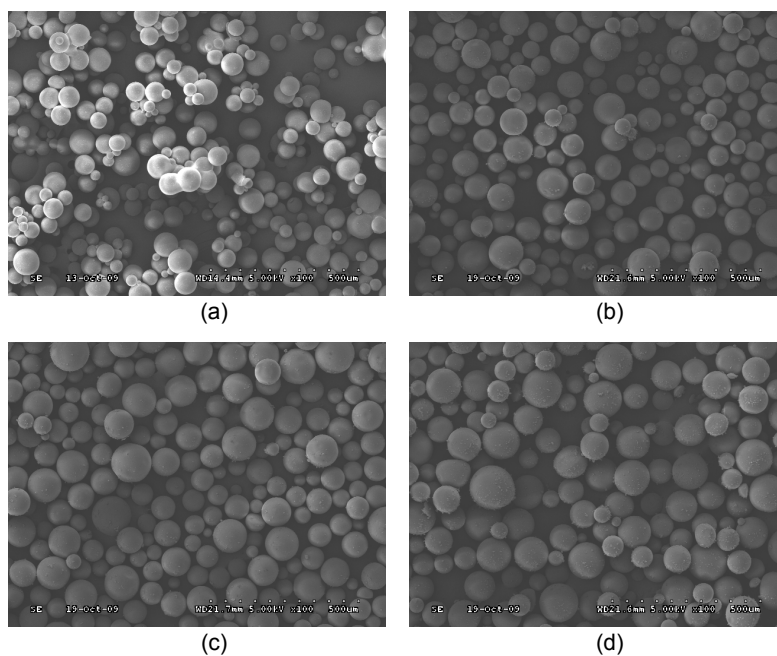


Figure 4. The surface morphologies of zaltoprofen loaded double-layered microspheres with different cosurfactant concentration at 8 K PLGA: (a) no cosurfactant; (b) 10%; (c) 20%; (d) 30%.

라 포접률이 감소하는 것을 확인할 수 있었다. 이러한 이유는 보조계면활성제의 첨가에 의해 고분자사슬간의 상호작용이 증가하여 약물의 포접을 방해하기 때문으로 사료된다. 이중층 미립구의 크기는 고분자의 분자량이 크고 보조계면활성제의 첨가와 농도의 증가에 따라 크기가 증가한다는 것을 확인할 수 있었다.

이중층 미립구의 형태학적 분석. PLGA 분자량에 따라 잘토프로펜이 포접된 이중층 미립구의 표면 및 단면의 형태를 Figure 2에 나타내었다. 제조된 미립구의 표면은 둥글고 매끄러운 표면이 나타나는 것을 확인할 수 있었고, 또한 PLGA 분자량이 높을수록 미립구의 크기가 커지는 것을 SEM 분석을 통해서 확인할 수 있었다. 미립구의 단면을 확인한 결과 PLGA의 외부층과 약물을 함유하는 내부층으로 구성된 이중층 미립구가 형성된 것을 확인할 수 있었다. 또한, 미립구의 크기가 PLGA의 분자량이 높을수록 커지는 것을 확인할 수 있었고 PLGA 외부층 역시 분자량이 높을수록 더 두꺼워지는 것을 확인할 수 있었다. 이러한 결과는 같은 조건에서 PLGA 분자량의 증가에 따른 점성의 증가와 높은 분자량의 PLGA로 제조된 미립구는 낮은 분자량의 PLGA로 제조된 미립구에 비해서 유기용매의 증발 속도가 더 느려 더 크고 두꺼운 외부층이 형성된 것으로 사료된다.²⁹⁻³²

보조계면활성제 첨가에 따라 제조된 이중층미립구의 표면 및 단면은 Figure 3에 나타내었다. 이 조건에서도 미립구의 표면은 구형이면서 매끄러운 표면을 가지고 있다는 것을 확인하였고, PLGA 분자량이

높을수록 미립구의 크기와 PLGA 외부층 역시 커지는 것을 SEM 분석을 통해 확인하였다. 하지만 10% 보조계면활성제의 유무에 따른 미립구 크기는 큰 차이가 없는 것을 확인할 수 있었다.

보조계면활성제 농도증가에 따라 제조된 이중층 미립구의 표면은 Figure 4에 나타내었다. 이 조건 역시 제조된 미립구의 표면은 구형이면서 매끄러운 표면을 가지고 있었고 보조계면활성제 농도의 증가에 따라 미립구의 크기가 커지는 것을 확인할 수 있었다. 이러한 결과는 보조계면활성제 농도의 증가에 따라 고분자간의 점도 증가로 사료된다. 또한, 보조계면활성제 농도의 증가는 약물포접률을 감소시키는 경향을 보인다. 본 연구를 바탕으로 PLGA의 분자량과 보조계면활성제의 농도를 조절한다면 약물을 고분자내부에 고르게 분산시키거나 약물의 방출속도를 일정하게 제어할 수 있을 것으로 사료된다.

이중층 미립구의 결정학적 분석. Figure 5는 잘토프로펜, PLGA 및 제조된 이중층 미립구의 결정학적 특성을 나타내는 XRD 분석 결과이다. (a)를 관찰했을 때 잘토프로펜의 고유한 결정성 피크가 10~35° 사이에서 관찰되었고 PLGA는 15~25° 사이에서 고유한 피크가 관찰되었다. (b)를 관찰하였을 때 PLGA와 같이 15~25° 사이에서 고유한 결정성 피크가 나타나는 것을 확인하였고 약물의 고유한 결정성 피크는 나타나지 않았음을 확인하였다. 이로 인해 외부층이 PLGA인 이중층 미립구의 형성을 확인할 수 있었다.

Figure 6은 DSC 분석결과이다. (a)를 관찰하였을 때 잘토프로펜

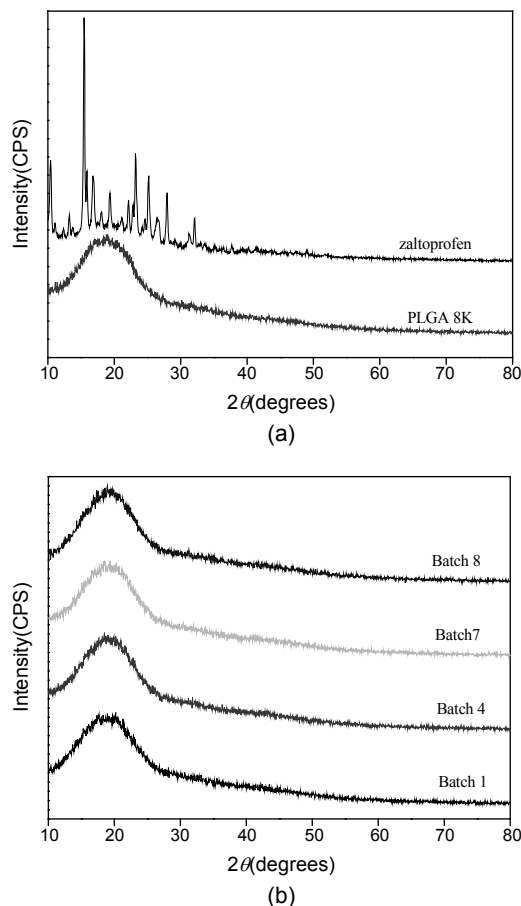


Figure 5. XRD spectra of (a) zaltoprofen and PLGA 8 K; (b) batches 1,4,7 and 8.

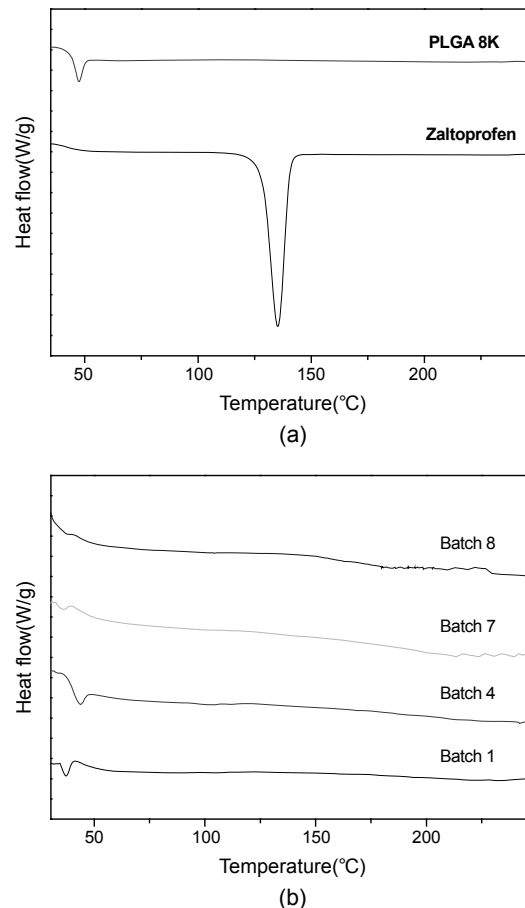


Figure 6. DSC thermograms of (a) zaltoprofen and PLGA 8 K; (b) batches 1,4,7 and 8.

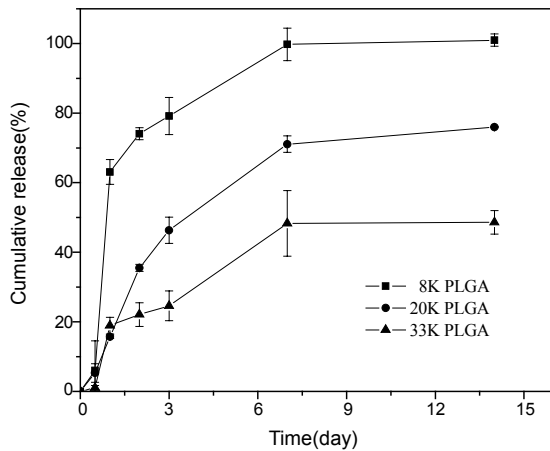


Figure 7. Effects of PLGA molecular weights on the zaltoprofen release profile.

은 135 °C 부근에서 고유한 결정성 피크를 확인할 수 있었고 PLGA는 50 °C에서 결정성 피크를 확인할 수 있었다. (b)를 관찰하였을 때 batches 1, 4, 7 및 8 모두 PLGA와 같이 50 °C 부근에서 결정성 피크를 확인할 수 있었고 또한 보조계면활성제의 농도가 증가할수록 결정성 피크가 줄어들음을 확인할 수 있었다. XRD와 DSC의 분석결과 용매증발법에 의해 제조된 미립구는 외부층이 PLGA로서 내부에 약물을 포접하는 이중층 미립구 형태임을 확인할 수 있었다.

이중층 미립구의 생체외 방출 거동. Figure 7은 PLGA의 분자량에 따라 제조된 이중층 미립구의 2주 동안 방출 거동을 확인한 결과이다. 8 K PLGA를 사용하였을 때 초기 약물의 방출이 약 5%로 낮게 측정되었으며, 이후 약물이 지속적으로 방출되어 최대 95% 이상의 높은 방출률을 보였다. 반면에 20 K와 33 K PLGA를 사용하였을 때 초기 약물의 방출이 약 5% 이하로 낮게 측정되었지만, 이후 약물이 지속적으로 방출되어 최대 70%와 40% 이상의 방출률이 나타남을 확인하였다. 이렇게 분자량이 증가함에 따라 약물의 최대 방출률이 줄어드는 이유는 PLGA 분자량이 작을수록 분해가 더 빠르게 일어나기 때문이다. 또한, PLGA의 높은 분자량은 소수성과 점성의 증가를 가져와 제조된 미립구의 수용액상에서 젖음속도를 늦춰 방출속도가 늦어지게 되는 것으로 사료된다.

Figure 8은 10% 농도의 보조계면활성제 유무에 따른 이중층 미립구의 방출 거동을 확인한 결과이다. 약물의 방출 거동을 확인하였을 때 10% 농도의 보조계면활성제 첨가로 인해 약물의 초기 방출이 낮아지고 최대 방출률 또한 모두 줄어들음을 확인할 수 있었다. 이러한 결과는 보조계면활성제의 첨가에 따라 고분자 사이의 점도가 증가하고 이로 인해 약물의 포접률이 감소하여 방출률이 줄어들었을 것으로 사료된다.

Figure 9는 보조계면활성제의 농도에 따른 이중층 미립구의 방출 거동을 확인한 결과이다. 약물의 방출 거동을 확인하였을 때 보조계면활성제의 농도가 증가함에 따라 약물의 최대 방출률이 줄어들음을 확인할 수 있었다. 이것은 앞에서 설명한 것과 같이 고분자 사이의 점도 증가로 인해 포접률이 감소되고 이로 인해 방출률이 점점 줄어드는 것으로 사료된다. 본 연구를 바탕으로 2주 동안에 이중층 미립구의 방출 거동을 확인한 결과, batch 1 조건을 이용하여 만든 이중층 미

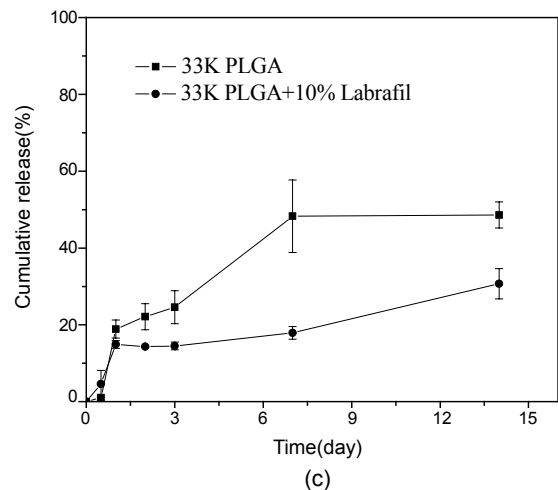
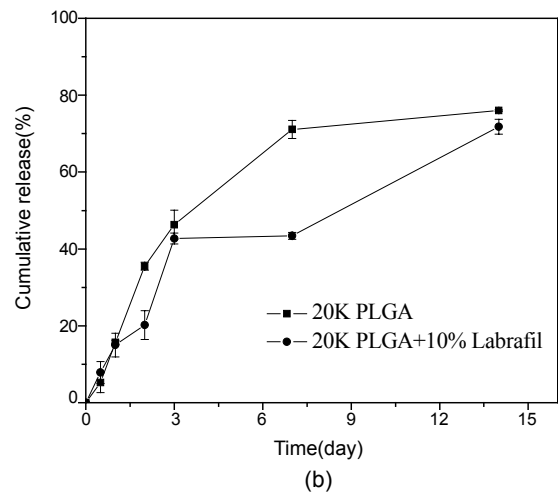
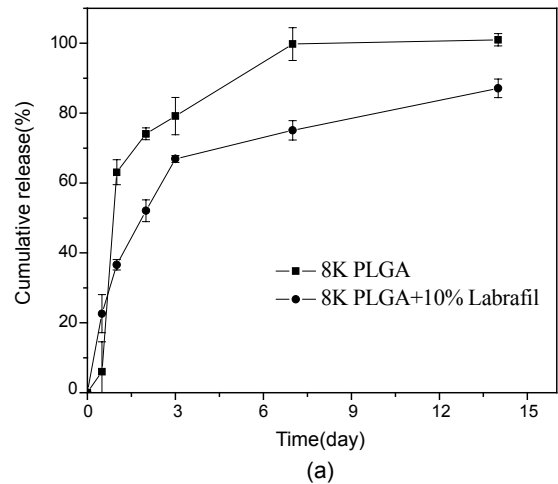


Figure 8. Cumulative release of zaltoprofen from PLGA microspheres with and without Labrafil: (a) 8 K PLGA; (b) 20 K PLGA; (c) 33 K PLGA.

립구의 포접률이 가장 좋고 방출률 역시 가장 이상적인 것을 확인할 수 있었다. 이러한 결과를 바탕으로, 고분자의 분자량과 보조계면활성제 농도를 조절하여 약물을 미립구 내부에 고루 분산시키고 초기 약

물의 방출을 제어함으로써 약물의 방출을 효과적으로 제어할 수 있을 것으로 사료된다.

이중층 미립구의 분해 거동. 제조된 이중층 미립구에 1주 후의 분해정도를 SEM 분석을 통해 Figure 10에 나타내었다. 보조계면활성제의 농도를 달리하여 미립구의 분해거동을 확인한 결과 1주일 후 각각의 미립구들은 형태가 일그러지고 표면에 다공성이 생기는 것을 확인할 수 있었다. 보조계면활성제의 농도가 증가할수록 미립구의 일그러짐과 다공성이 감소함을 확인할 수 있는데, 이러한 결과는 보조계면활성제의 농도가 증가할수록 미립구의 크기가 더 크게 제조되어

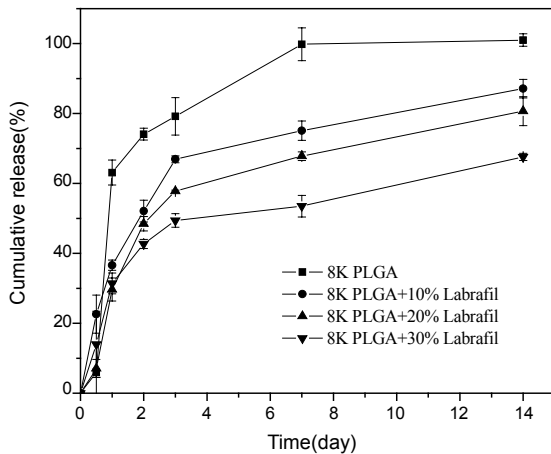


Figure 9. Effects of cosurfactant concentration on the zaltoprofen release profile.

지고 이로 인해 미립구의 표면적이 더 적어져 분해가 늦게 일어나는 것으로 설명되어질 수 있다.

결론

본 연구에서는 생분해성 고분자인 PLGA를 이용하여 소염진통제로 사용되는 잘토프로펜의 서방화를 위해 이중층 미립구를 제조하였다. O/W 유화용매 증발법을 이용하여 제조된 이중층 미립구는 PLGA의 분자량과 보조계면활성제의 농도를 달리하여 제조하였으며 이와 같이 제조된 미립구 내부에 약물이 포접된 이중층 미립구를 제조할 수 있었다. 제조된 미립구의 표면이 구형이며 매끄러운 형태임을 확인할 수 있었고 내부에 약물이 포접되어 있는 이중층 구조임을 확인할 수 있었다. PLGA 분자량과 보조계면활성제 농도의 증가에 따라 미립구의 크기가 점점 커지고 약물의 포접률이 감소하는 것을 확인할 수 있었다. 또한, PLGA의 분자량이 증가할수록 외부층의 두께가 두꺼워지는 것을 확인할 수 있었다.

약물의 방출 거동은 PLGA의 분자량과 보조계면활성제의 농도가 증가할수록 더 낮은 방출 거동이 나타남을 확인할 수 있었고 분해거동에 있어서 보조계면활성제의 농도가 증가할수록 미립구의 일그러짐과 다공성이 감소함을 확인할 수 있었다. 본 연구에서 제조된 미립구는 제조조건에 따라 크기와 약물 포접률이 달라짐을 확인할 수 있었고 사용한 고분자의 분자량과 보조계면활성제의 농도를 조절함으로써 원하는 시간 동안 약물의 방출을 효과적으로 제어할 수 있을 것으로 사료된다. 본 연구를 통해 얻어진 미립구의 제조기술은 잘토프로펜 뿐만 아니라 다른 난용성 약물의 서방화에 적용하여 약물

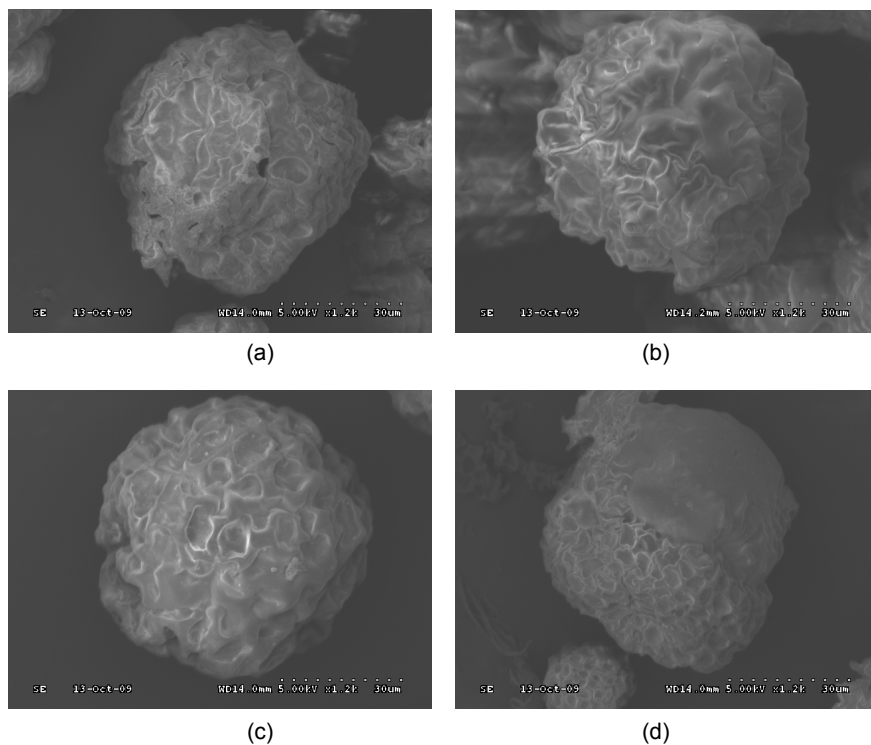


Figure 10. The surface degradation morphology of zaltoprofen loaded double-layered microspheres with different cosurfactant concentration at 8 K PLGA: (a) no cosurfactant; (b) 10%; (c) 20%; (d) 30%.

한 부작용을 최소화할 수 있을 것으로 기대된다.

감사의 글: 본 연구는 WCU(R31-2009)의 연구지원에 의하여 이루어졌으므로 이에 감사드립니다.

참 고 문 헌

1. H. B. Tang, A. Inoue, K. Oshita, K. Hirate, and Y. Nakata, *Neuropharmacology*, **48**, 1035 (2005).
2. J. M. Scheiman, E. M. Behler, K. M. Loeffler, and G. H. Elta, *Dig. Dis. Sci.*, **39**, 97 (1994).
3. J. W. So, S. H. Kim, M. O. Back, J. Y. Lim, H. W. Roh, N. R. Lee, M. S. Kim, G. H. Ryu, Y. H. Cho, S. J. Lee, B. H. Min, G. Khang, and H. B. Lee, *Tissue Eng. Regen. Med.*, **4**, 577 (2007).
4. J. S. Park, J. C. Yang, S. H. Yuk, H. S. Shin, J. M. Rhee, M. S. Kim, H. B. Lee, and G. Khang, *Polymer(Korea)*, **31**, 189 (2007).
5. W. Y. Jang, S. H. Kim, I. W. Lee, M. S. Kim, J. M. Rhee, G. Khang, and H. B. Lee, *Tissue Eng. Regen. Med.*, **2**, 100 (2005).
6. W. I. Son, D. I. Yun, G. Khang, B. S. Kim, and H. B. Lee, *Biomater. Res.*, **4**, 92 (2000).
7. H. S. Choi, S. W. Kim, D. I. Yun, G. Khang, J. M. Rhee, Y. S. Kim, and H. B. Lee, *Polymer(Korea)*, **25**, 334 (2001).
8. H. S. Choi, S. A. Seo, G. Khang, J. M. Rhee, and H. B. Lee, *Int. J. Pharm.*, **234**, 195 (2002).
9. S. J. Lee, G. Khang, Y. M. Lee, and H. B. Lee, *J. Biomater. Sci. Polym. Ed.*, **13**, 197 (2002).
10. H. S. Seong, D. S. Moon, G. Khang, J. S. Lee, and H. B. Lee, *Polymer(Korea)*, **26**, 128 (2002).
11. D. S. Moon, G. Khang, H. S. Seong, J. M. Rhee, J. S. Lee, and H. B. Lee, *Biomater. Res.*, **4**, 107 (2000).
12. P. Johansen, H. P. Merkle, and B. Gander, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **50**, 413 (2007).
13. J. H. Park, S. Eom, D. S. Kim, W. Kim, Y. K. Kim, Y. H. Lee, H. H. Hong, S. H. Yuk, H. S. Shin, and G. Khang, *Tissue Eng. Regen. Med.*, **6**, 1172 (2009).
14. E. C. Tan, R. Y. Lin, and C. H. Wang, *J. Colloid Inter. Sci.*, **291**, 135 (2005).
15. N. A. Rahman and E. Mathiowitz, *J. Control. Release*, **94**, 163 (2004).
16. K. J. Pekarek, M. J. Dyrud, K. Ferrer, Y. S. Jong, and E. Mathiowitz, *J. Control. Release*, **40**, 169 (1996).
17. K. J. Pekarek, J. S. Jacob, and E. Mathiowitz, *Nature*, **367**, 258 (1994).
18. J. H. Park, S. Eom, S. I. Ahn, H. H. Hong, C. M. Kim, S. H. Yuk, D. W. Lee, J. M. Rhee, K. H. Lee, and G. Khang, *Tissue Eng. Regen. Med.*, **6**, 588 (2009).
19. K. J. P. Leach, S. Takahashi, and E. Mathiowitz, *Biomaterials*, **19**, 1981 (1998).
20. M. Shi, Y. Y. Yang, C. S. Chaw, S. H. Goh, S. M. Mochhala, S. Ng, and J. Heller, *J. Control. Release*, **89**, 167 (2003).
21. A. Fernández-Carballido, R. Herrero-Vanrell, I. T. Molina-Martinez, and P. Pastoriza, *Int. J. Pharm.*, **279**, 33 (2004).
22. E. J. Henderson, C. M. Hessel, and J. G. C. Veinot, *J. Am. Chem. Soc.*, **130**, 3624 (2008).
23. P. D. Martino, R. Censi, C. Barthelemyb, R. Gobetto, E. Joiris, A. Masic, P. Odou, and S. Martelli, *Int. J. Pharm.*, **342**, 137 (2007).
24. T. H. Lee, J. Wang, and C. H. Wang, *J. Control. Release*, **83**, 437 (2002).
25. T. Nii and F. Ishii, *Int. J. Pharm.*, **298**, 198 (2005).
26. M. Yasunori, O. Yoshinori, Y. Shigeru, and T. Kozo, *Int. J. Pharm.*, **324**, 144 (2006).
27. J. D. Alicia, D. E. Howard, M. Stacey, W. C. C. Lee, and G. M. Kacey, *J. Biomed. Mater. Res. A*, **15**, 954 (2003).
28. J. S. Lee, J. H. Shin, J. K. Jeong, J. M. Rhee, H. B. Lee, and G. Khang, *Polymer(Korea)*, **27**, 9 (2003).
29. B. S. Kim, J. M. Oh, K. S. Kim, K. S. Seo, J. S. Cho, G. Khang, H. B. Lee, K. N. Park, and M. S. Kim, *Biomaterials*, **30**, 902 (2009).
30. J. H. Park, S. Eom, S. I. Ahn, D. S. Kim, W. Kim, D. W. Lee, I. S. Yoo, J. M. Rhee, and G. Khang, *Tissue Eng. Regen. Med.*, **6**, 1041 (2009).
31. C. Wischkel and S. P. Schwendeman, *Int. J. Pharm.*, **364**, 298 (2008).
32. M. Li, O. Rouaud, and D. Poncelet, *Int. J. Pharm.*, **363**, 26 (2008).