

초임계 이산화탄소와 극성 공용매를 변형된 초임계 이산화탄소를 이용한 L-PLA 미세입자 제조

김재훈, 이상윤¹, 김병용, 유종훈², 임교빈^{*2}
 경희대학교 식품공학과, 연세대학교 화학공학과¹, 수원대학교 화학공학과²
 (gblim@mail.suwon.ac.kr^{*})

Preparation of L-PLA Microparticles by Using Pure and Cosolvent-Modified Supercritical Carbon Dioxide

J.-H. Kim, S.-Y. Lee¹, B.-Y. Kim, J.-H. Ryu², G.-B. Lim^{*2}
 Department of Food Engineering, KyungHee University, Department of Chemical Engineering, Younsei University¹, Department of Chemical Engineering, The University of Suwon²
 (gblim@mail.suwon.ac.kr^{*})

서 론

지난 수 십년 동안 약물의 부작용을 최소화하는 동시에 약물효능을 극대화하기 위하여 다양한 종류의 생체분해성 고분자(biodegradable polymer)를 이용한 약물전달시스템(drug delivery system, DDS)의 개발에 대한 연구가 심도있게 진행되어 왔다[1,2]. 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 생분해성 고분자가 수많은 약물의 약물전달체로서 선택되어 사용되고 있는 주요 이유는 생체 내에서 이들 고분자가 이물질 반응을 거의 일으키지 않고, 일정한 기능을 다한 후에는 신진대사를 통해 소멸된다는 뛰어난 생체 적합성에 기인한다.

일반적으로 널리 사용되는 DDS용 미세입자의 제조방법으로는 기상응축법(gas phase condensation), 증기응축법(vapor condensation), 유화기술에 기초한 습식법 등을 들 수 있다. 이들 기존 방법의 경우 과량의 에너지 소비, 다량의 폐유기용매, 폐계면활성제 및 폐수의 배출로 인한 환경오염, 낮은 수율, 고비용, 열민감성 물질의 효능 감소, 약물내의 잔류 유기용매 등 많은 문제점을 안고 있다. 따라서 이와 같은 문제점을 해결할 수 있는 지속가능한 환경친화적 대체 기술로서 현재 선진국을 중심으로 초임계 유체(supercritical fluid)를 이용한 DDS용 미세입자의 설계 및 제조기술에 대한 연구가 활발히 진행되고 있으며[3], 그 결과 초임계 이산화탄소를 이용하여 생분해성 고분자, 약물, 약물용 펩타이드 및 단백질 등의 미세입자를 성공적으로 제조한 많은 연구결과가 보고되었다[4].

초임계 이산화탄소를 DDS용 입자의 제조공정에 사용하는 경우 비극성인 이산화탄소의 용매특성으로 인해 극성이 큰 약물 및 고분자 물질의 미세입자 제조에 직접 적용하기에는 상당한 어려움이 있다. 따라서 본 연구에서는 초임계 이산화탄소의 극성을 증대시키기 위한 방법으로 초임계 이산화탄소와 상용성이 있는 극성용매를 혼합한 초임계 이산화탄소를 이용하여 생분해성 고분자인 L-PLA의 미세입자 형성에 대하여 조사하였으며, 극성용매의 영향을 체계적으로 고찰하기 위하여 순수한 이산화탄소만을 이용하여 제조한 경우와 비교하였다.

실 험

재 료

본 실험에서 사용한 L-PLA(Polysciences Ltd., USA)는 분자량이 40,000~70,000 (i.v.: 0.80~1.20)인 것으로 더 이상의 정제없이 바로 사용하였다. 초임계 재결정 공정에 이용한 이산화탄소(㈜동민특수가스, 대한민국)는 99.9%의 순도를 가지며, 모든 용매(Fisher, USA)는 HPLC급을 사용하였다.

실험장치 및 방법

L-PLA 미세입자 제조를 위해 사용된 초임계유체 재결정 장치의 개략도를 Fig. 1에 나타내었다. 초임계 이산화탄소의 공급을 위해 back pressure regulator로 일정하게 압력이 조절되는 고압펌프를 사용하였으며, syringe pump를 통해 공급되는 극성용매를 초임계 이산화탄소와 mixing zone에서 혼합시킨 후 metering valve를 사용하여 일정한 유량으로 침전기 내부로 공급되도록 하였다. 또한 methylene chloride에 용해된 L-PLA용액을 침전기 내부로 공급하기 위해 또 다른 syringe pump를 사용하였으며, L-PLA용액을 노즐을 통해 분사시켜 침전기 내에서 미세입자가 형성되도록 하였다. 형성된 입자들은 침전기 하단에 있는 필터에서 수집하였으며, 감압 탱크에서 유기용매의 회수가 이루어 지도록 구성하였다.

입자의 형태 및 크기 측정

입자의 형상을 관찰하기 위해 주사전자현미경(SEM)을 사용하였으며, 입자의 크기는 입도분석기를 사용하여 수분포(number distribution)로 나타내었다.

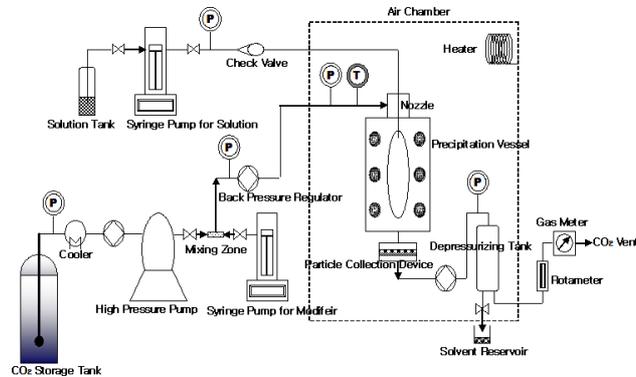


Fig. 1. Schematic diagram of the modified supercritical fluid apparatus used in this study.

결과 및 토론

초임계 유체로는 이산화탄소를 사용하였으며 13 MPa의 압력과, 20 l/min의 이산화탄소 유량에서 L-PLA의 농도, 온도, 압력, 용액유량 및 극성용매의 영향에 관해 고찰하였다. Methylene chloride에 용해시킨 L-PLA용액을 0.5~6.0 %(w/v)의 농도범위로 제조하여 입자를 형성시킨 경우 농도가 증가할수록 평균 입자크기는 약 0.5 μm 에서 2.5 μm 로 증가하였으며, 4 %이상의 농도에는 Fig. 2에 나타난 것과 같은 형태의 L-PLA 입자가 형성되었다. 온도를 25~65 $^{\circ}\text{C}$ 로 변화시킨 경우에는 입자의 평균크기는 1 μm 에서 3 μm 로 증가하였고 온도가 증가할수록 입자의 분포는 일정하지 않게 나타났다. 또한, 용액 유량을 0.2~3.2 ml/min범위로 증가시킬 경우, 1.5~5 μm 범위의 크기를 갖는 입자를 얻을 수 있었다. 모든 실험 조건에 대해서 입자의 회수율은 50 %미만으로 낮은 회수율을 보였으며, 회수율의

증가를 위하여 극성용매(methanol, ethanol)를 초임계 CO₂와 0.25~1%의 몰비율(modifier/CO₂)로 혼합하여 입자를 제조하였다. 0.5 %의 메탄올과 에탄올을 이산화탄소와 혼합한 경우, 회수율은 각각 80 %, 70 %로 순수한 이산화탄소만을 사용한 경우에 비해 거의 2배 가까이 상승하였으며(Fig. 3), 평균크기가 1 μm 미만인 극미세 입자를 얻을 수 있었다(Table. 1).

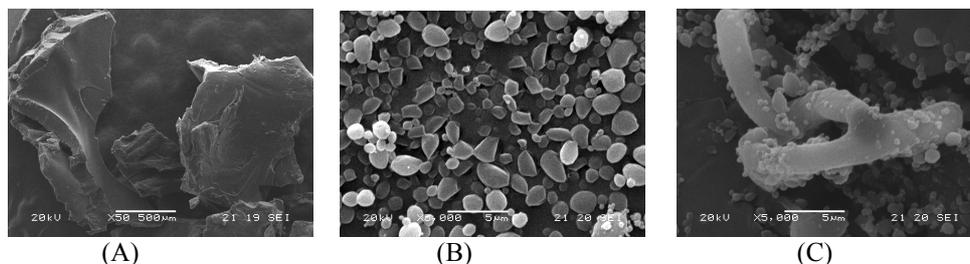


Fig. 2. Scanning electron micrographs of L-PLA microparticles prepared from different concentrations: (A) original L-PLA; (B) 2.0 % (w/v); (C) 6.0 % (w/v).

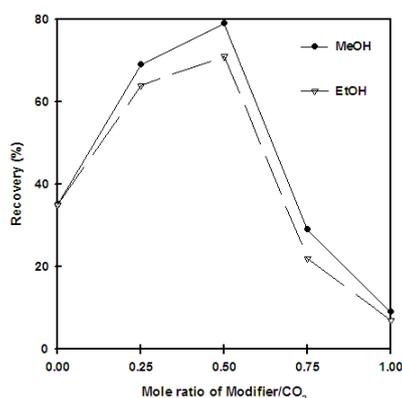


Fig. 3. Variation in the recovery of L-PLA microparticles as a function of mole ratio of cosolvent to supercritical carbon dioxide.

Table 1. 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

결론

1. 순수한 초임계 이산화탄소를 이용한 L-PLA 미세입자 제조시, 여러 공정변수에 따라 미립자의 크기와 입도분포가 달리 나타났다. 이러한 결과를 토대로 원하는 입자의 크기나 분포도를 조절할 수 있을 것으로 기대된다.
2. 비극성인 이산화탄소의 제약을 극복하기 위해 극성 공용매를 혼합하여 입자제조의 가능성을 확인하였다. 또한, 적절한 비율로 공용매와 이산화탄소를 혼합하는 경우 순수한 이산화탄소를 이용하여 입자를 제조한 경우에 비해 회수율이 약 2배정도 증가하였고 입자크기도 1 μm 이하로 감소하였다.

참고문헌

1. B. Jeong, Y.K. Choi, Y.H. Bae, G. Zentner, and S.W. Kim, "New biodegradable polymer for injectable drug delivery," *J. Control. Release.*, **62**, 109~114(1999).
2. J.W. Na., W.S. Cha, and S.I. Kim, "Controlled drug release using biodegradable polymer," *Korean J. Biotechnol. Bioeng.*, **5**(4), 139~145(1990).
3. P. York, "Strategies for particle design using supercritical fluid technologies," *Pharm. Sci. Technol. Today*, **2**(11), 430~440(1999).
4. J. Thies and B.W. Müller, "Size controlled production of biodegradable microparticles with supercritical gases," *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **45**, 67~74(1998).