



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2009-0107795
(43) 공개일자 2009년10월14일

(51) Int. Cl.

A61K 9/48 (2006.01) A61K 9/113 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2008-0033251

(22) 출원일자 2008년04월10일

심사청구일자 2008년04월10일

(71) 출원인

인하대학교 산학협력단

인천 남구 용현동 253 인하대학교

(72) 발명자

박수진

대전 유성구 도룡동

황은주

대전 유성구 하기동 송림마을아파트 307동 703호

(74) 대리인

백남훈, 이학수

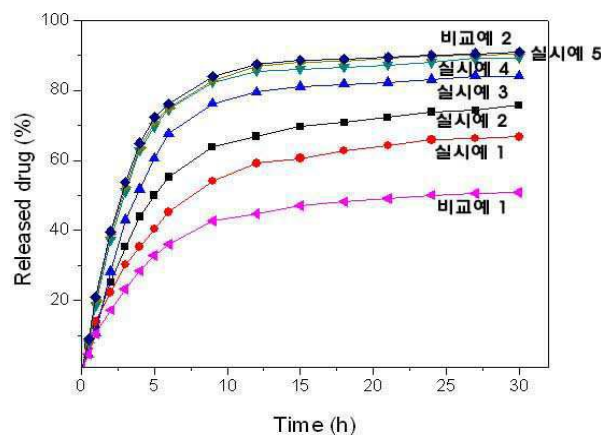
전체 청구항 수 : 총 3 항

(54) 서방성 마이크로캡슐의 제조방법 및 그로 제조된마이크로캡슐

(57) 요약

본 발명은 서방성 마이크로캡슐의 제조방법 및 그로 제조된 마이크로캡슐에 관한 것으로서, 더욱 상세하게는 소수성 생분해성 고분자인 폴리 ϵ -카프로락톤 및 친수성 생분해성 고분자의 혼합비율을 조절하고, 상기 생분해성 고분자에 기능성 심물질, 유기용매 및 첨가제를 일정한 비율로 첨가하여 중합함으로써, 기능성 심물질의 방출속도 및 방출량을 용이하게 제어할 수 있는 서방성 마이크로캡슐의 제조방법 및 그로 제조된 마이크로캡슐에 관한 것이다. 본 발명에 따른 마이크로캡슐은 기능성 심물질의 조절 및 방출 시스템이 요구되는 의약품, 농약, 식품, 화장품 분야에서 유용하게 적용될 수 있다.

대표도 - 도2



특허청구의 범위

청구항 1

탈이온수와 유화제를 혼합하여 분산용액을 제조하는 1단계;

상기 분산용액 100 중량부에 대하여, 소수성 고분자인 폴리 ϵ -카프로락톤 50 ~ 99 중량%와 폴리비닐피롤리돈, 폴리에틸렌글리콜, 폴리에틸렌옥사이드, 키토산, 알긴산, 및 콜라겐 중에서 선택된 단일 또는 2종 이상의 친수성 고분자 1 ~ 50 중량% 범위로 혼합된 생분해성 고분자 50 ~ 150 중량부와 기능성 심물질 0.08 ~ 5.0 중량부 및 유기용매 15 ~ 80 중량부를 혼합하여 기름/물/기름(O/W/O)의 다중 에멀전을 제조하는 2단계; 및

상기 기름/물/기름(O/W/O)의 다중 에멀전을 1000 ~ 10000 rpm의 교반속도 및 40 ~ 70 °C의 온도조건에서 유기용매가 완전히 휘발될 때까지 교반하여 마이크로캡슐을 제조하는 3단계

를 포함하여 이루어진 것을 특징으로 하는 서방성 마이크로캡슐의 제조방법.

청구항 2

제 1 항에 있어서, 상기 기능성 심물질은 암피실린, 니페디핀 및 텍스트란 중에서 선택된 의약품 제제, 향신제, 방향제, 제초제, 멸충제 곰팡이 방지제, 살균제 및 화장품으로 이루어진 군중에서 선택된 것을 특징으로 하는 서방성 마이크로캡슐의 제조방법.

청구항 3

청구항 1 내지 2 중에서 선택된 어느 한 항의 제조방법으로부터 얻어진 서방성 마이크로캡슐로,

평균 입자크기는 0.1 ~ 30 μm 이고, 용융온도는 50 ~ 70 °C이며, 10 ~ 60000 ppm의 기능성 심물질을 함유하는 것을 특징으로 하는 서방성 마이크로캡슐.

명세서

발명의 상세한 설명

기술 분야

- <1> 본 발명은 소수성 생분해성 고분자인 폴리 ϵ -카프로락톤 및 친수성 생분해성 고분자의 혼합비율을 조절하고, 상기 생분해성 고분자에 기능성 심물질, 유기용매 및 첨가제를 일정한 비율로 혼합하여, 유기용매가 완전히 휘발될 때까지 교반 및 중합함으로써, 기능성 심물질의 방출속도 및 방출량을 용이하게 제어할 수 있는 서방성 마이크로캡슐의 제조방법 및 그로 제조된 마이크로캡슐에 관한 것이다.

배경 기술

- <2> 질병에 뛰어난 효능이 있는 약물의 개발도 필요하지만 이 약물이 원하는 부위에 효과적으로 전달되어 부작용을 줄이면서 효능을 발휘할 수 있는 약물전달체계(DDS, drug delivery system) 기술 또한 중요한 부분을 차지한다. 1970년대부터 선진국들은 첨단기술을 이용하여 DDS에 관한 연구를 활발히 진행 중에 있다. 현재 연구 중인 약물전달방식으로는 피부를 통해 약물을 전달하는 패치 제조기술, 인체 내 특정한 부위에만 작용하도록 하는 마이크로캡슐화 기술 그리고 물에 녹지 않는 약물을 기사 액으로 만드는 기술 등이 있다.
- <3> 마이크로캡슐이란 피막이나 코팅에 의해 심(core)물질이나 활성물질을 포함하는 작은 입자를 의미하는 것으로서, 캡슐 입자 크기에 따른 정확한 분류는 없지만 일반적으로 1 μm 이하는 나노 캡슐, 1000 μm 이상은 마이크로 캡슐이라 하며, 이 두 영역의 사이에 있는 크기를 마이크로캡슐이라 부른다. 마이크로캡슐화 기술은 그 적용 목적에 따라 각기 다르지만 일반적으로 심물질을 외부 환경으로부터 물리적, 화학적으로 보호, 격리하여 맛, 냄새 등을 차단 혹은 은폐(약제, 식품 등)하거나, 방출특성을 제어(향료, 약제 등)하여 서방화 하거나 심물질의 성상을 변화하여 취급하기 좋게(용액 상 심물질의 경우)하는 목적으로 사용되고 있다. 보다 넓은 의미로는 두 재료가 계면 안정화 재료로 분리된 상태, 예를 들어 비극성 오일이 극성 용매에 안정적으로 분산된 것도 마이크로캡슐화 기술로 분류되고 있다.
- <4> 이러한 마이크로캡슐화 기술에서 사용되는 심물질은 접착제, 농약, 세포, 효소, 향료, 의약, 잉크 등이 있으며,

이것은 심물질을 캡슐화함에 의하여 서방성, 안정성, 보관성 등의 기능을 부여하여 지속적인 방출성을 갖는 식품, 의약품, 농약, 향료, 감압복사지 및 감압형 접착제 등으로 사용하고자 한 것이다. 그리고 이러한 생활성적 심물질들은 담체 안에 함입되어 더 오랜 기간 동안 효율적이고 안전한 방법으로 이용될 수 있다.

- <5> 상기 심물질을 캡슐화하는 벽재(shell) 물질로는 고분자 혹은 왁스 등과 같은 유기물질이 사용되었고, 캡슐화 방법으로서 두 극성이 다른 계면에서 단량체가 만나 중합이 일어나게 하여 캡슐화하는 계면 중합법과 동시 중합법, 상분리법, 액상 건조법 및 단순 표면 코팅법 등이 오래전부터 잘 알려져 있으며 주로 약물의 전달 매체로 연구되어 왔다.
- <6> 이러한 마이크로캡슐은 일반적으로 합성 또는 천연 고분자의 얇은 막으로 이루어진 마이크로캡슐의 벽의 화학적 구조, 두께 및 마이크로캡슐의 입자 크기에 따라 기능성 심물질의 방출 속도가 조절될 수 있다. 따라서 종래에는 마이크로캡슐의 벽재물질로 천연 또는 합성고분자를 사용하고, 그 벽재물질의 두께 및 가교밀도를 조절함으로써, 기능성 심물질의 방출속도를 조절하는 방법들이 주로 사용되어져 왔다.
- <7> 예를 들어, 국제특허번호 제91-017822호에서는 콜로이드상 미립자를 전해질로 사용하여 응집시켜 수득한 하이드로겔 캡슐막으로 심물질을 캡슐화시킨 마이크로캡슐 및 그의 제조방법을 개시하고 있다. 이러한 하이드로겔을 이용한 다공성 마이크로캡슐의 경우, 기능성 심물질의 방출 속도는 하이드로겔 벽재의 구멍을 통한 확산에 의해 조절할 있다.
- <8> 또한, 대한민국특허 제1995-66336호에서는 마이크로캡슐의 피막재로 왁스류와 오일류를 중량비로 2:8 ~ 5:5로 혼합한 상온에서 고상 또는 연고상인 혼합물을 함유하고, 내상으로 아스코르빈산, 코지산, 알파히드록시산 또는 젖산 중에서 선택된 1종 이상을 캡슐 총 중량의 0.1 ~ 50 중량%의 양으로 함유하여 0.1 ~ 5 mm의 크기로 제조된 마이크로캡슐을 개시하고 있다.
- <9> 또한, 대한민국 특허공개번호 제2001-110244호 및 제2002-59395호에서는 마이크로캡슐의 기능성 심물질의 방출 속도를 조절하기 위하여, 마이크로캡슐의 벽을 다공성으로 제조하거나 소프트하게 제조함으로써, 마이크로캡슐의 강도를 조절하고, 마이크로캡슐 벽의 구멍을 통한 확산에 의해 기능성 심물질의 방출 속도를 조절하도록 하였다. 이 외에도, 키토산을 마이크로캡슐의 벽재물질로 사용하여 키토산의 분자량 및 농도를 변화시켜 마이크로캡슐을 제조함으로써, 심물질의 방출 속도를 조절할 수 있다고 개시되어 있다[X. Y. Shi et al., Biomaterials, 2002, 23, 4469]. 또한, 마이크로캡슐의 벽을 형성하는 고분자의 결정화도를 변화시켜 마이크로캡슐 벽의 두께를 조절하여 심물질의 방출속도를 제어한다고 제안하고 있다[S. K. Yadav et al., J. Menbr. Sci., 1997, 125, 213].
- <10> 그러나 상기와 같은 종래 마이크로캡슐의 방출속도를 조절하는 방법은 벽재물질의 다공성을 조절하여 마이크로캡슐을 제조하는 경우, 휘발성의 기능성 심물질을 함유하는 경우, 또는 마이크로캡슐의 벽재물질을 이루는 천연 또는 합성 고분자가 일부 깨지거나 분해되어 방출 속도를 제어하므로 마이크로캡슐로부터 일정한 방출효과를 기대하기 어렵다.

발명의 내용

해결 하고자하는 과제

- <11> 본 발명은 마이크로캡슐 내, 기능성 심물질의 방출속도를 효과적으로 제어할 수 있는 서방성 마이크로캡슐의 제조방법을 제공한다. 또한 본 발명은 벽재물질로서 소수성 생분해성 고분자인 폴리 ϵ -카프로락톤 및 친수성 생분해성 고분자의 혼합비율을 조절하여 기능성 심물질을 마이크로캡슐화 시킴으로써, 기능성 심물질의 방출속도를 제어할 수 있는 서방성 마이크로캡슐의 제조방법을 제공한다. 또한 본 발명은 상기 제조방법으로 제조된 마이크로캡슐을 제공한다.

과제 해결수단

- <12> 본 발명은 탈이온수와 유화제를 혼합하여 분산용액을 제조하는 1단계, 상기 분산용액 100 중량부에 대하여, 소수성 고분자인 폴리 ϵ -카프로락톤 50 ~ 99 중량%와 폴리비닐피롤리돈, 폴리에틸렌글리콜, 폴리에틸렌옥사이드, 키토산, 알긴산, 및 콜라겐 중에서 선택된 단일 또는 2종 이상의 친수성 고분자 1 ~ 50 중량% 범위로 혼합된 생분해성 고분자 50 ~ 150 중량부와 기능성 심물질 0.08 ~ 5.0 중량부 및 유기용매 15 ~ 80 중량부를 혼합하여 기름/물/기름(O/W/O)의 다중 에멀전을 제조하는 2단계, 및 상기 기름/물/기름(O/W/O)의 다중 에멀전을 1000 ~ 10000 rpm의 교반속도 및 40 ~ 70 °C의 온도조건에서 유기용매가 완전히 휘발될 때까지 교반하여 마이크로캡슐

을 제조하는 3단계를 포함하여 이루어진 서방성 마이크로캡슐의 제조방법 및 그로 제조된 마이크로캡슐을 제공한다.

효 과

- <13> 본 발명에 따른 서방성 마이크로캡슐의 제조방법은 기능성 심물질의 방출속도 및 방출량을 용이하게 제어할 수 있는 효과가 있다. 또한 본 발명에 따른 서방성 마이크로캡슐은 기능성 심물질의 조절 및 방출 시스템이 요구되는 의약분야, 농약분야, 식품분야 및 화장품 분야에서 유용하게 적용될 수 있는 효과가 있다.

발명의 실시를 위한 구체적인 내용

- <14> 본 발명은 유화제, 생분해성 고분자, 기능성 심물질 및 유기용매가 함유된 기름/물/기름(O/W/O)의 다중 에멀전법과 용매증발법을 이용한 서방성 마이크로캡슐의 제조방법 및 그로 제조된 마이크로캡슐에 관한 것이다.
- <15> 이하, 본 발명을 더욱 상세하게 설명하면 다음과 같다.
- <16> 상기 기름/물/기름(O/W/O)의 다중 에멀전법은 탈이온수에 유화제를 첨가하여 분산용액을 제조하는 1단계 및 상기 분산용액 100 중량부 대비, 생분해성 고분자 50 ~ 150 중량부 및 기능성 심물질 0.08 ~ 5.0 중량부를 유기용매 15 ~ 80 중량부에 용해시켜 기름/물/기름(O/W/O)의 다중 에멀전을 제조하는 2단계를 포함하여 이루어진다.
- <17> 상기 탈이온수에 유화제를 첨가하여 분산용액을 제조하는 과정에서 유화제는 마이크로캡슐의 분산성 향상과 안정된 캡슐을 제조하기 위해 소수성과 친수성의 성분을 모두 분산시킬 수 있는 양쪽성 계면활성제를 사용하는 것이 바람직하다. 이러한 양쪽성 계면활성제는 당 분야에서 일반적으로 사용되는 것으로 특별히 한정하지 않으나, 예를 들어, 폴리비닐 알코올, 소디움도데실설페이트, 스펀-80, 트윈-20 및 젤라틴 파우더 등을 사용할 수 있다. 이러한 유화제는 일반적으로 유기상을 효과적으로 분산시키고 분산된 입자의 안정성을 부여하기 위하여 사용하는데 이러한 성질을 고려하여 탈이온수에 전체 분산 용액의 0.5 ~ 6.0 중량%가 되도록 첨가하는 것이 좋다.
- <18> 또한, 본 발명의 서방성 마이크로캡슐은 소수성 생분해성 고분자와 친수성 생분해성 고분자의 혼합비율을 달리 하여 제조함으로써, 마이크로캡슐 내의 기능성 심물질이 방출할 때, 계면의 친수성 정도에 따라서 심물질의 방출량을 조절할 수 있는 것을 특징으로 한다. 이러한 생분해성 고분자는 소수성 생분해성 고분자인 폴리 ϵ -카프로락톤 및 친수성 생분해성 고분자가 각각 50 ~ 99 중량% 및 1 ~ 50 중량%의 혼합비율로 혼합된 것을 특징으로 한다.
- <19> 폴리 ϵ -카프로락톤은 미생물에 의하여 분해되고, 생체에 독성이 없으며, 조직친화성이 우수한 소수성의 생분해성 합성고분자이다. 종래에는 상기와 같이 뛰어난 생체적합성을 갖는 폴리 ϵ -카프로락톤을 단독으로 사용하여, 마이크로캡슐의 벽재물질로 많이 이용하였다. 그러나 이러한 폴리 ϵ -카프로락톤은 구조상 탄소수가 많아, 친수성보다 소수성이 더 크기 때문에 분해가 매우 느린 단점이 있었고, 입자간 심한 유착이 발생하는 등의 제조상의 난점이 존재하였다. 또한 벽재물질로서 폴리 ϵ -카프로락톤을 단독으로 사용한 경우에는 높은 결정성과 소수성으로 인하여 기능성 심물질의 방출속도가 매우 느린 단점이 존재하였다.
- <20> 이러한 난점을 해결하기 위하여 본 발명에서는 소수성 생분해성 고분자와 친수성 생분해성 고분자를 혼합 사용하였다. 특히, 폴리 ϵ -카프로락톤은 구조상, 소수성과 친수성의 반응기를 모두 보유하고 있기 때문에 친수성 생분해성 고분자와 결합하여 마이크로캡슐의 벽재물질로 사용하기에 더욱 적합한 특징이 있다. 이러한 폴리 ϵ -카프로락톤은 전체 생분해성 고분자에 대하여, 50 ~ 99 중량%를 함유하는 것을 사용할 수 있다. 그러나 상기 폴리 ϵ -카프로락톤의 함량이 50 중량% 미만인 경우에는 표면이 매끄럽지 못하고 주름진 구형의 마이크로캡슐을 형성하는 문제점이 발생하고, 99 중량%를 초과하는 경우에는 높은 결정성과 소수성 때문에 in vivo 실험에서 분해가 느려져 심물질의 방출 속도가 느린 문제점이 발생하므로 상기 범위의 함량을 함유하도록 한다.
- <21> 또한, 상기 친수성 생분해성 고분자는 당 분야에서 일반적으로 사용되는 것으로 특별히 한정하지 않으나, 예를 들어, 폴리비닐피롤리돈, 폴리에틸렌글리콜, 폴리에틸렌옥사이드, 키토산, 알긴산, 및 콜라겐 중에서 선택된 단일 또는 2종 이상의 친수성 고분자를 바람직하게 사용할 수 있다. 본 발명에서 이러한 친수성 생분해성 고분자를 선택 사용하는 이유는 종래의 대한민국특허 공개번호 제 2006-0102101호에서 공지된 폴리에틸렌이민과 비교하여, 침투성과 분해성이 빠른 공통성질을 갖기 때문에 원하는 부위에 효과적으로 약물을 전달할 수 있는 효과를 발휘할 수 있기 때문이다. 또한, 이러한 친수성 생분해성 고분자는 전체 생분해성 고분자에 대하여, 1 ~ 50 중량%를 함유하는 바, 친수성 생분해성 고분자의 함량이 1 중량% 미만인 경우에는 심물질 방출거동 시험

시 용출액으로 사용된 용매로 친수성인 에틸알코올과 쉽게 상호 작용할 수 없어 공극률이 감소하여 심물질의 방출이 느려지는 문제점이 발생하고, 50 중량%를 초과하는 경우에는 물에 대한 친화력이 증가하고 물을 잘 흡수하여 결국 벽재를 형성하는 소수성 고분자와 친수성 고분자의 팽윤성의 차이 때문에 마이크로캡슐 입자의 직경이 증가하고 또한 마이크로캡슐의 표면이 매끄럽지 못하고 주름이 많이 생기는 문제점이 발생하므로 상기 범위의 함량을 함유하도록 한다.

<22> 상기한 생분해성 고분자는 탈이온수에 유화제를 첨가한 분산용액 100 중량부에 대하여, 50 ~ 150 중량부를 포함하는 바, 50 중량부 미만인 경우에는 입자가 고르지 못하고 마이크로캡슐이 잘 형성되지 않는 문제점이 발생하고, 150 중량부를 초과하는 경우에는 마이크로캡슐 입자의 표면이 주름지고 캡슐끼리 서로 뭉치는 문제점이 발생하므로 상기 범위의 함량을 함유하도록 한다. 이 때, 보다 바람직하기로는 80 ~ 120 중량부, 보다 더 바람직하기로는 90 ~ 110 중량부 범위로 포함되는 것이 좋다.

<23> 상기한 바와 같이, 소수성 및 친수성의 생분해성 고분자를 혼합사용하여 기능성 심물질의 방출속도를 제어하고자 한 발명은 이미 대한민국특허 공개번호 제 2006-0102101호에서 공지되어 있다. 그러나 대한민국특허 공개번호 제 2006-0102101호의 발명은 흡착제에 흡착시킨 기능성 심물질을 마이크로캡슐 내에 담지한 것이고, 본 발명은 기름/물/기름(O/W/O)의 다중 에멀전법을 이용하여, 고분자 용액이 균일하게 분산된 심물질의 표면에 침전되어 막을 형성함으로써 기능성 심물질을 벽재물질 내부에 직접 담지한 것으로, 무균의 마이크로캡슐을 생산할 수 있는 발명이라는 점에서 제조 방법 및 효과상의 차이가 있다.

<24> 본 발명에서, 마이크로캡슐 내에 담지하여 서방화하고자 하는 기능성 심물질은 마이크로캡슐의 적용분야에 따라 달라질 수 있으므로 특별히 한정하지 않으나, 예를 들어, 암피실린, 니페디핀 및 텍스트란 중에서 선택된 의약품 제제, 향신제, 방향제, 제초제, 멸충제 곰팡이 방지제, 살균제 및 화장품으로 이루어진 군중에서 선택된 것을 사용할 수 있다. 이 외에도, 화장용 오일류, 펄화 왁스, 안정화제, 바이오제닉제(biogenic agent), 비타민, UV-보호인자, 산화방지제, 보존제, 방충제, 자기-태닝제, 티로신 억제제(탈색제), 향유, 색소, 등을 사용할 수 있다. 이러한 기능성 심물질은 탈이온수에 유화제를 첨가한 분산용액 100 중량부에 대하여, 0.08 ~ 5.0 중량부를 포함하는 바, 상기 기능성 심물질의 함량이 0.08 중량부 미만인 경우에는 방출속도가 감소하는 문제점이 발생하고, 5.0 중량부를 초과하는 경우에는 심물질의 함량이 너무 많아 캡슐 생성시 생분해성 고분자는 얇은 벽을 생성하여 입자가 고르지 못하고 캡슐끼리 서로 뭉치는 문제점이 발생하므로 상기 범위의 함량을 함유하는 것이 좋다.

<25> 또한, 본 발명의 유기용매는 상기 생분해성 고분자 및 기능성 심물질을 용해시킬 수 있고, 30 ~ 70 °C의 온도에서 휘발성이 있는 물질이라면 사용이 가능한 바, 바람직하게는 메틸렌글리콜라이드를 사용할 수 있다. 이러한 유기용매는 탈이온수에 유화제를 첨가한 분산용액의 100 중량부에 대하여, 15 ~ 80 중량부를 포함하는 바, 15 중량부 미만인 경우에는 파괴된 형태 및 캡슐끼리 서로 응집된 형태의 마이크로캡슐이 형성되는 문제점이 발생하고, 80 중량부를 초과하는 경우에는 분산성이 저하되어 불안정하고 일그러진 구형의 마이크로캡슐이 형성되는 문제점이 발생하므로 상기 범위의 함량을 함유하도록 한다.

<26> 고분자를 이용한 약물 전달용 마이크로캡슐의 제조방법으로, 용매증발법(N. Wakiyama et. al., Chem. Pharm. Bull., 30(7), 2621-2628, 1982)이 많이 사용되어 왔는 바, 이러한 용매증발법은 벽재로 쓰일 고분자를 용매에 용해시킨 후, 심물질이 되는 용액이나 고체를 분산시키고, 이 용매와 섞이지 않는 분산매를 과량 첨가하여 처음의 용매를 증발시킴으로써, 고분자를 심물질의 계면에 석출시키는 방법이다. 따라서, 용매증발법은 종래의 상분리법 및 액중분할법과 같은 방법과는 달리, 산업적으로 대형화하기 쉽고, 무균의 마이크로캡슐을 생산할 수 있는 효과를 얻을 수 있기 때문에 본 발명에 도입하였다. 따라서, 본 발명은 용매증발법을 이용하여 제조됨으로써, 인체의 원하는 부위에서 기능성 심물질을 방출하고, 방출 속도를 조절할 수 있는 마이크로캡슐을 제공하고 하였다.

<27> 본 발명은 상기 기름/물/기름(O/W/O)의 다중 에멀전을 1000 ~ 10000 rpm의 교반속도 및 40 ~ 70 °C의 온도조건에서 유기용매가 완전히 휘발될 때까지 교반하여 마이크로캡슐을 제조하는 3단계를 포함하여 이루어진다. 이 때, 40 ~ 70 °C의 중합온도는 유기용매의 용융점(T_m)보다 약 10 ~ 40 °C 높은 온도로 설정한 것이다. 그 이유는 중합온도가 유기용매의 용융점(T_m)보다 낮은 경우에는 휘발성 유기용매인 메틸렌글리콜라이드가 완전히 휘발되어 제거되지 않기 때문에 바람직하지 못하고, 온도가 지나치게 높은 경우에는 담지하고자 하는 기능성 심물질이 열분해되어 물리화학적 특성이 변할 수 있기 때문에 바람직하지 못하다.

<28> 또한, 마이크로캡슐의 중합을 위한 기름/물/기름(O/W/O) 다중 에멀전의 교반속도는 1000 ~ 10000 rpm을 유지하

는 것이 바람직한 바, 교반속도가 1000 rpm 미만인 경우에는 중합시간이 길어져 생산성이 떨어지는 문제점 및 교반속도가 낮을수록 유화제의 분산성이 저하되고 캡슐의 벽막 형성능이 저하되어 불균일하고 입자크기가 증가된 마이크로캡슐이 생성되는 문제점이 발생하고, 10000 rpm을 초과하는 경우에는 마이크로캡슐이 생성되지 않고 고분자끼리 뭉치는 문제점이 발생하므로 상기 교반 속도의 범위를 유지하는 것이 좋다.

<29> 이상에서 살펴본 바와 같이, 본 발명의 제조방법에 따라 제조된 서방성 마이크로캡슐은 기능성 심물질을 10 ~ 60000 ppm의 농도로 함유할 수 있다. 이 때, 기능성 심물질이 10 ppm 미만인 경우에는 심물질로서의 역할 발현이 어렵고, 60000 ppm을 초과하는 경우에는 캡슐 형성시 입자가 고르지 못하고, 서로 뭉치는 문제점이 발생할 수 있다.

<30> 또한 본 발명에 따른 마이크로캡슐의 용융온도는 50 ~ 70 °C 범위이다.

<31> 상기 약물의 함량 측정은 흡광 광도계를 사용하여 니페디핀의 특정발색 피크인 238 nm에서 흡광도를 측정하여 미리 작성된 검량선을 구하고, 상기 검량선으로부터 하기 수학적 식 1을 이용하여 담지된 약물의 함량을 정량하였다.

수학적 식 1

<32> 누적방출량(Cumulative release, %) = $N_0/N \times 100$

<33> 상기 수학적 식 1에서, N은 약물 담지량이고, N_0 는 시간에 따라 방출된 약물의 양을 나타낸다.

<34> 또한, 본 발명의 제조방법에 따라 제조된 서방성 마이크로캡슐의 평균 입자크기는 0.1 ~ 30 μ m이다.

<35> 도 1은 본 발명의 제조방법에 따라 제조된 서방성 마이크로캡슐의 열적특성을 나타낸 결과로서, 폴리 ϵ -카프로락톤과 친수성 생분해성 고분자의 일례인 폴리비닐피롤리돈의 혼합비율에 따른 열적특성을 시차주사열량계(differential scanning calorimetry, DSC, 퍼킨 엘머사, 모델명 DSC-6)로 측정한 결과이다. 본 발명의 마이크로캡슐의 제조시, 폴리비닐피롤리돈의 함량비가 증가할수록, 즉, 친수성 생분해성 고분자의 함량비가 증가할수록 마이크로캡슐의 용융온도는 50 ~ 70 °C의 온도 범위에서 증가하는 것을 확인할 수 있었다. 따라서 이러한 열적 특성을 나타내는 친수성 생분해성 고분자를 폴리 ϵ -카프로락톤에 혼합사용한 것에 본 발명의 특징이 있는 것이다.

<36> 또한, 본 발명의 마이크로캡슐의 용융온도에서 단일 흡수 피크(peak)가 나타나는 것을 확인할 수 있었는 바, 이 결과로부터 마이크로캡슐의 열적 거동이 균일하고, 상기 두 벽재물질이 상변화 없이 서로 잘 혼합되어 있다는 것을 유추해볼 수 있었다.

<37> 따라서 본 발명에 따른 서방성 마이크로캡슐은 기능성 심물질의 방출하고, 제조시, 소수성 생분해성 고분자와 친수성 생분해성 고분자를 혼합 사용함으로써 생분해성 고분자의 함량비에 따라 그 방출속도를 용이하게 제어할 수 있으므로, 약물전달 시스템에 적용할 수 있다. 나아가 상기 마이크로캡슐은 기능성 심물질의 방출속도제어 및 표적지향성이 요구되는 의약분야, 농약분야, 식품분야 및 화장품 분야에 적용될 수 있다.

<38> 이하, 본 발명은 다음의 실시예에 의거하여 더욱 상세하게 설명하였으나, 본 발명이 다음의 실시예에 한정되는 것은 아니다.

<39> 실시예 1 ~ 7 및 비교예 1 ~ 4: 다중 에멀전 함유 조성의 변화

<40> 증류수 300 ml에 유화제인 폴리비닐 알코올(Kanto chemical Co., #500) 1 중량%를 첨가하여 충분히 교반하여 분산시킨 분산용액을 준비하였다.

<41> 별도로, 기능성 심물질인 니페디핀(Aldrich Co.)과 마이크로캡슐의 생분해성 벽재물질로서 소수성 고분자인 폴리 ϵ -카프로락톤(Aldrich, Mn:80,000) 및 친수성 고분자인 폴리비닐피롤리돈(Aldrich, Mn:10,000)을 80 중량%: 20 중량%의 혼합비율로 혼합하여 유기용매인 메틸렌클로라이드(Junsei chemical사)에 용해시켰다. 이 때, 상기한 기능성 심물질 및 유기용매는 상기 분산용액에 대비하여, 하기 표 1의 함량비율로 첨가하도록 하였다.

<42> 앞서 준비된 분산용액과 유기용매에 용해되어 있는 기능성 심물질 및 생분해성 고분자 용액을 혼합하고, 40 °C의 온도에서 2,000 rpm의 교반속도로 중합하였다. 중합시간은 상기 유기용매인 메틸렌클로라이드가 완전히 제거될 때까지 약 5 시간 동안 교반하였고, 중합이 끝난 시료는 여과하여 40 °C의 온도에서 건조함으로써 기능

성 심물질을 함유한 서방성 마이크로캡슐을 제조하였다.

표 1

구분 (중량부)		실시예 1	실시예 2	실시예 3	실시예 4	실시예 5	실시예 6	실시예 7	비교예 1	비교예 2	비교예 3	비교예 4
탈이온수		100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
유화제	폴리비닐 알코올											
생분해성 고분자	혼합 폴리ε-카 프로락톤	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80
	비 폴리비닐 (%) 피롤리돈	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
	전체	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
기능성 심물질	니페디핀	0.1	0.5	1.0	3.0	4.0	0.1	0.1	0.05	6.0	0.1	0.1
유기 용매	메틸렌 클로라이드	50	50	50	50	50	20	70	50	50	10	90

<43>

<44>

이 때, 유기용매가 탈이온수에 유화제를 첨가한 분산용액의 100 중량부에 대하여, 15 중량부 미만인 경우(비교예 3)에는 피괴된 형태 및 캡슐끼리 서로 응집된 형태의 마이크로캡슐이 형성되는 문제점이 발생하였고, 80 중량부(비교예 4)를 초과하는 경우에는 분산성이 저하되어 불안정하고 일그러진 구형의 마이크로캡슐이 형성되는 문제점이 발생하였다.

<45>

실시예 8 ~ 10 및 비교예 5 ~ 6: 생분해성 고분자 함유 조성의 변화

<46>

마이크로캡슐의 생분해성 벽재물질로서 소수성 고분자인 폴리 ε-카프로락톤(Aldrich, Mn:80,000) 및 친수성 고분자인 폴리비닐피롤리돈(Aldrich, Mn:10,000)을 하기 표 2의 혼합비율로 혼합하여 유기용매인 메틸렌클로라이드(Junsei chemical사)에 용해시켰다. 이러한 생분해성 고분자의 혼합비율을 제외한 다른 조건은 상기 실시예 1과 동일하게 실시하였다.

표 2

구분 (중량부)		실시예 1	실시예 8	실시예 9	실시예 10	비교예 5	비교예 6
탈이온수		100	100	100	100	100	100
유화제	폴리비닐 알코올						
생분해성 고분자	혼합 폴리ε-카 프로락톤	80	90	70	60	100	40
	비 폴리비닐 (%) 피롤리돈	20	10	30	40	0	60
	전체	100	100	100	100	100	100
기능성 심물질	니페디핀	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
유기 용매	메틸렌 클로라이드	50	50	50	50	50	50
DSC 측정결과	용융온도 (°C)	62.69	62.58	62.75	63.46	61.92	65.05

<47>

<48>

실시예 11 ~ 13 및 비교예 7 ~ 8: 중합 조건의 변화

<49>

탈이온수에 유화제를 혼합한 분산용액과 유기용매에 용해되어 있는 기능성 심물질 및 생분해성 고분자 용액을 실시예 1의 조성으로 동일하게 혼합하고, 40 °C의 온도 조건 및 하기 표 3에 나타난 교반속도 조건에서 중합하였다. 중합시간은 상기 유기용매인 메틸렌클로라이드가 완전히 제거될 때까지 약 5 시간 동안 교반하였고, 중합이 끝난 시료는 여과하여 40 °C의 온도에서 건조함으로써 기능성 심물질을 함유한 서방성 마이크로캡슐을 제

조하였다. 이러한 상기 중합조건을 제외한 다른 조건은 상기 실시예 1과 동일하게 실시하였다.

표 3

<50>

구분	실시예 1	실시예 11	실시예 12	실시예 13	비교예 7	비교예 8
교반속도 (rpm)	2000	1000	4000	10000	500	12000

<51>

실시예 14 ~ 16 및 비교예 9 ~ 10: 유화제의 함유 조성의 변화

<52>

분산용액의 제조시 유화제로서 폴리비닐알코올을 하기 표 3의 함량비율로 첨가하여 분산용액을 제조하였다. 이러한 유화제의 함량비율을 제외한 다른 조건은 상기 실시예 1과 동일하게 실시하였다.

표 4

구분 (중량부)		실시예 1	실시예 14	실시예 15	실시예 16	비교예 9	비교예 10
탈이온수		99	98	97	95	99.5	94
유화제	폴리비닐 알코올	1	2	3	5	0.3	8
전체 분산용액		100	100	100	100	100	100
생분해성 고분자	혼합	폴리ε-카 프로락톤	80	80	80	80	80
	비 (%)	폴리비닐 피롤리돈	20	20	20	20	20
	전체	100	100	100	100	100	100
기능성 심물질	니페디핀	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
유기 용매	메틸렌 클로라이드	50	50	50	50	50	50

<53>

<54>

유기상을 효과적으로 분산시키고 분산된 입자의 안정성을 부여하기 위하여 사용하는 유화제인 폴리비닐알코올이 너무 적게 포함되는 경우(비교예 9)에는 입자간의 크기가 불규칙하고, 마이크로 캡슐 입자간에 서로 뭉치는 문제점이 발생하였고, 유화제가 6 중량%를 초과하는 경우에는 마이크로캡슐은 형성되지 않고, 고분자 간의 뭉침현상이 발생하였다.

<55>

실험예 1: 마이크로캡슐의 열적 특성

<56>

상기 실시예 1, 8 ~ 10 및 비교예 5 ~ 6(생분해성 고분자 함유 조성의 변화)에서 제조된 마이크로캡슐의 열적 특성을 측정하기 위하여, 시차주사열량계(differential scanning calorimetry, DSC, 퍼킨 엘머사, 모델명 DSC-6)를 사용하여, 30 ~ 250 ℃의 온도범위에서, 질소 분위기하에서 10 ℃/min의 속도로 측정하였다. 상기 측정 결과는 표 2 및 도 1에 나타내었다.

<57>

생분해성 고분자 중의 친수성 고분자의 함량이 증가함에 따라서, 마이크로캡슐의 용융점이 증가하는 것을 확인할 수 있었다. 이것은 친수성 고분자인 폴리 피롤리돈이 벽재물질 간의 물리적 결합을 보다 강하게 한 것으로 판단된다.

<58>

실험예 2: 마이크로캡슐로부터 기능성 심물질의 방출거동

<59>

상기 실시예 및 비교예에서 제조된 마이크로캡슐로부터 심물질의 방출거동을 관찰하기 위하여 하기와 같은 실험을 수행하였다.

<60>

상기 실시예 및 비교예 에서 제조된 마이크로캡슐 0.1 g을 취하여 20 ml의 에틸알코올(ethyl alcohol)에 넣고, N₂ 가스를 1 ~ 2 분간 주입하여 용존산소를 제거한 다음, 약 37 ℃로 조절된 항온조에서 천천히 교반하였다.

일정 시간에 따라 용액의 상층액을 채취하여 UV/Vis.(Scin Co. UV S2100) 흡광광도법을 이용하여 니페디핀의 특정발색 피크인 238 nm에서 흡광도를 측정하여 용출된 니페디핀의 양을 정량함으로써 기능성 심물질의 방출특

성을 조사하였다. 상기 측정 결과는 도 2 ~ 4에 나타내었다.

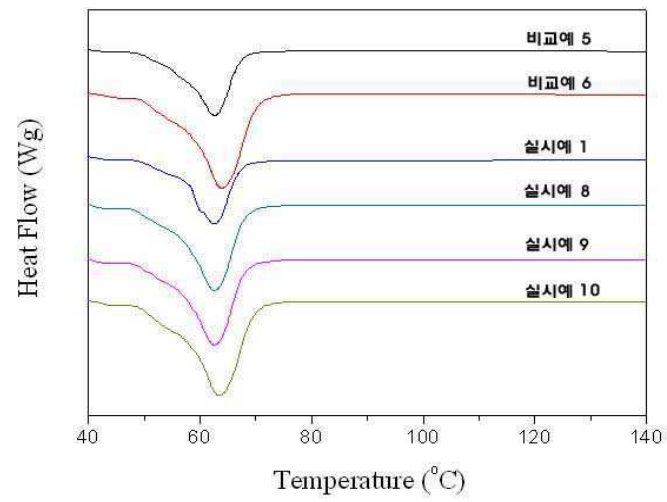
- <61> 도 2는 본 발명의 실시예 1 ~ 5 및 비교예 1 ~ 2에서 제조된 기능성 심물질의 함량에 따른 마이크로캡슐의 방출 거동 측정 결과를 나타낸 것으로, 심물질의 함량이 적은 경우 심물질을 감싸고 있는 마이크로캡슐 벽의 두께가 증가되어 방출속도가 감소하는 결과를 볼 수 있었고, 심물질의 함량이 많은 경우는 방출속도가 증가하는 결과를 볼 수 있었다. 그러나 기능성 심물질의 함량이 너무 적은 비교예 1의 경우에는 마이크로캡슐의 방출 속도가 너무 느린 것을 확인할 수 있었고, 기능성 심물질의 함량이 분산용액 100 중량부에 대하여, 5.0 중량부를 초과하는 경우에는 마이크로캡슐의 방출 속도가 더 이상 증가하지 않았고, 제조된 마이크로 캡슐은 입자간에 서로 뭉치는 문제점이 발생하였다.
- <62> 도 3은 본 발명의 실시예 1, 8 ~ 10 및 비교예 5 ~ 6에서 제조된 생분해성 고분자의 함량에 따른 마이크로캡슐의 방출 거동 측정 결과를 나타낸 것으로, 친수성 고분자의 조성비가 증가함에 따라 친수성의 사슬이 더 길어져 약물의 이동을 쉽게 하여 친수성인 용출액 역할을 하는 에틸알코올의 침투를 용이하게 하여 친수성 고분자의 조성비가 증가할수록 약물의 양이 많이 방출되는 결과를 볼 수 있었다. 그러나 소수성 생분해성 고분자만을 함유한 비교예 3의 경우에는 용출액으로 사용된 친수성의 용매와 상호작용이 어려워 공극이 감소하게 되어, 기능성 심물질의 방출 속도가 너무 느려지는 것을 확인할 수 있었고, 친수성 생분해성 고분자의 함량이 생분해성 고분자의 50 중량%를 초과하는 경우에는 친수성의 증가로 인하여 마이크로캡슐의 직경이 증가하고, 캡슐 표면에 주름이 생기는 문제점이 발생하였다.
- <63> 도 4은 본 발명의 실시예 1, 11 ~ 13 및 비교예 7 ~ 8에서 제조된 서방성 마이크로캡슐의 제조를 위한 유화용액의 교반속도에 따른 마이크로캡슐의 방출 거동 측정 결과를 나타낸 것으로, 심물질의 방출속도는 교반속도가 증가함에 따라 입자의 크기가 작아지게 되고 이에 따라 용출액 역할을 하는 에틸알코올과 접하는 계면이 크게 증가하여 방출속도가 빨라지는 결과를 볼 수 있었다. 그러나 상기 교반속도가 너무 느린 비교예 5의 경우에는 마이크로캡슐 벽체의 형성이 고르지 못하여 입자의 크기가 불규칙하고, 캡슐간의 뭉침 현상이 발생하여, 기능성 심물질의 방출 속도까지 느려지는 것을 확인할 수 있었고, 교반속도가 10000 rpm을 초과하는 비교예 6의 경우에는 에멀전의 분산성이 심하게 증가하는 이유로, 기능성 심물질의 방출 속도는 증가하지만, 마이크로캡슐은 형성되지 않고, 고분자 간의 뭉침현상이 발생하였다.
- <64> 상기 본 발명의 실시예에 대한 평균 입자크기는 0.1 ~ 30 μm 이었고, 용융온도는 50 ~ 70 $^{\circ}\text{C}$ 이었으며, 10 ~ 60000 ppm의 기능성 심물질을 함유하는 것을 제조할 수 있었다.
- <65> 상기한 결과로부터, 본 발명의 서방성 마이크로캡슐은 제조 단계에서 각 혼합 고분자의 종류 및 중합 조건을 조절하여, 기능성 심물질의 방출속도 및 방출량을 용이하게 조절할 수 있다.

도면의 간단한 설명

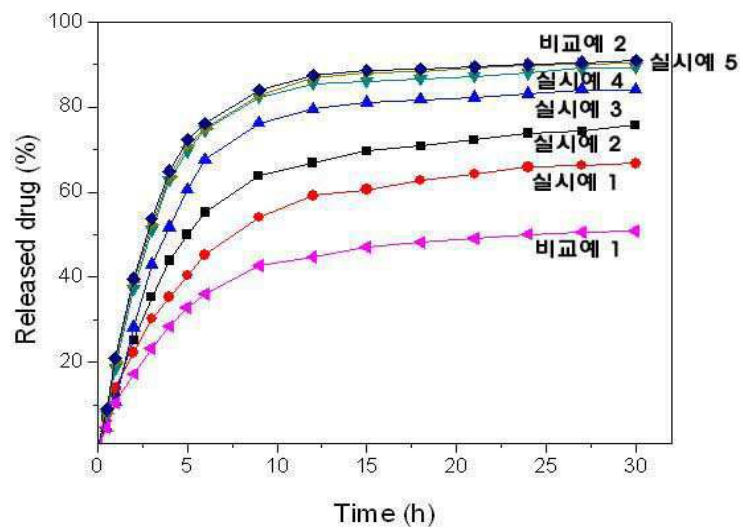
- <66> 도 1은 본 발명의 실시예 1, 8 ~ 10 및 비교예 5 ~ 6에서 제조된 폴리 ϵ -카프로락톤에 폴리비닐피롤리돈의 함량을 달리하여 제조한 마이크로캡슐의 시차주사열량계(DSC) 측정 결과를 나타낸 것이다.
- <67> 도 2는 본 발명의 실시예 1 ~ 5 및 비교예 1 ~ 2에서 제조된 기능성 심물질의 함량에 따른 마이크로캡슐의 방출 거동 측정 결과를 나타낸 것이다.
- <68> 도 3은 본 발명의 실시예 1, 8 ~ 10 및 비교예 5 ~ 6에서 제조된 생분해성 고분자의 함량에 따른 마이크로캡슐의 방출 거동 측정 결과를 나타낸 것이다.
- <69> 도 4는 본 발명의 실시예 1, 11 ~ 13 및 비교예 7 ~ 8에서 제조된 서방성 마이크로캡슐의 제조를 위한 유화용액의 교반속도에 따른 마이크로캡슐의 방출 거동 측정 결과를 나타낸 것이다.

도면

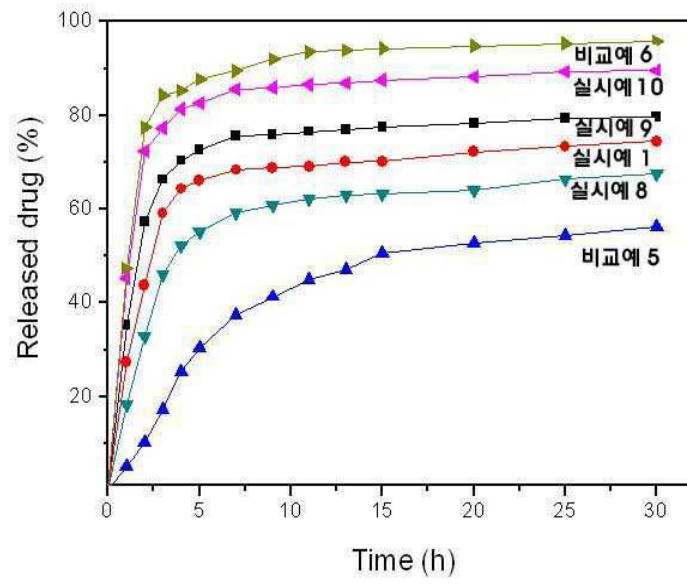
도면1



도면2



도면3



도면4

