

이중유화법을 통하여 BSA 수용액을 PLGA 마이크로캡슐 입자에 봉입하는 과정에서의 공정변수의 영향

권세진, 구자경*

한국기술교육대학교 에너지-신소재-화학공학부

Effects of process parameters on encapsulations of BSA aqueous solutions into PLGA microcapsule particles using double emulsion technique

Sejin Kwon, Ja-Kyung Koo*

School of Energy-Materials-Chemical Engineering, Korea University of Technology and Education

요약 이중유화법을 통하여 BSA 수용액을 봉입하는 PLGA 마이크로캡슐 입자를 제조하였다. 마이크로캡슐 입자 외부의 수용액 상에서는 입자 표면의 경화를 위하여 유화제를 금속염으로 대체하였다. 제조한 마이크로캡슐 입자에 대하여서 모폴로지, 입자직경 BSA 봉입효율 및 in-vitro 방출실험을 수행하였다. 전자현미경(SEM) 촬영을 통하여 마이크로캡슐 입자는 매끄러운 표면의 특성을 지녔으며 1-7 μ m 범위의 직경을 갖는 것이 확인되었다. 마이크로캡슐 입자의 모폴로지는 주로 입자 유화액 내 내부 수용액 대비 고분자 용액의 부피 비 그리고 입자 외부 수용액에서의 금속염의 농도에 직접적인 영향을 받았다. 또한 이러한 요소는 단백질 봉입효율과 in-vitro 방출에도 일부 영향을 미쳤다. 본 실험에서 제조한 마이크로캡슐 입자는 in-vitro 방출 실험에서 초기에 높은 유속의 방출 현상을 보였다. 그렇지만 본 연구에서 제조한 마이크로캡슐 입자는 다른 연구의 결과에 비해 긴 기간 동안의 방출을 보였다. 이상의 결과를 통해 2가의 금속염이 마이크로캡슐 입자의 제조에서 유화제를 대체할 수 있는 좋은 방안이 될 수 있다는 결론을 내릴 수 있었다.

Abstract PLGA microcapsule particles encapsulating BSA aqueous solutions were prepared using a water-in-oil-in-water emulsion method. The morphology, particle size, BSA encapsulating efficiency, and in-vitro release test were also studied using the microcapsule particles. In the outer aqueous phase, an emulsifier, e.g., PVA, was replaced with metal salts for surface solidification. Scanning electron microscopy (SEM) showed that the microcapsule particles had smooth surfaces and were between 1 μ m and 7 μ m in size. The microcapsule particle morphology was affected directly by the ratio between the polymer solution and inner aqueous solution, and composition of the outer aqueous solution. The factors also partially affected the BSA encapsulation efficiencies and in-vitro release rates. All the microcapsule particles showed an initial burst release through the in-vitro release test. On the other hand, the particles also showed a relatively long release period. Metal salts could be good choices to replace the emulsifier to solidify the microcapsule particle surfaces.

Keywords : microcapsule, BSA, PLGA, encapsulation, drug release

1. 서 론

최근 들어 각종 약물전달시스템에 대한 관심이 고조

되고 있으며 그 일환인 마이크로캡슐에 대한 연구가 널리
진행되고 있다. 마이크로캡슐의 재질로는 주로
polylactide (PLA) 및 polyglycolide (PGA) 등과 같이

*Corresponding Author : Ja-Kyung Koo (Korea University of Technology and Education)

Tel: +82-10-9432-1343 email: jay@koreatech.ac.kr

Received May 2, 2018

Accepted June 1, 2018

Revised (1st May 14, 2018, 2nd May 31, 2018)

Published June 30, 2018

생분해성 고분자가 주로 이용되고 있다[1]. 이들 고분자 재료의 캡슐은 체내에서 약물을 조절된 속도로 방출하는 동시에 고분자 재료의 격막은 점차 생분해되고 소멸된다.[2,3]. 이들 고분자 재료가 체내에서 생분해되는 과정에서 인체에 미치는 위해성이 경미하고 최종적으로는 대사과정을 통하여 이산화탄소와 물로 변환된다는 장점이 있다. 이러한 장점들로 인하여 이들 생분해성 고분자 물질들은 여러 가지 의공학적 목적으로 널리 연구되고 있기도 하다[4-7]. 마이크로캡슐을 제조하는 방법으로는 분산을 통해 제조하는 방법들[8,9]이 많이 사용되며, 이들 중 대표적으로 이중유화법이 주로 사용된다. 이중유화법은 water-in-oil-in-water(WOW)유화용액(이하 이중유화액) 중 O 상(이하 고분자 용액) 중의 용매를 제거하고 입자 내외간에 격막을 형성시켜서 캡슐을 제조하는 방법이다[10,11]. 이중유화법에서 입자 외부의 수용액에는 입자를 경화시키기 위한 목적으로 유화제를 사용하게 되며 polyvinyl alcohol (PVA) 을 가장 많이 사용하는 것으로 알려져 있다[12]. 최근에는 인체에 유해할 수 있는 PVA를 무해한 물질로 대체하기 위한 연구가 진행되고 있으며[2,12,13,14,15,16] 이러한 물질들 중 CaCl_2 와 같은 금속염으로 유화제를 대체하는 방안이 제기되고 있다[2,15,17]. 이에, 본 연구에서는 금속염으로서 CaCl_2 및 MgCl_2 를 선택하여 연구하였고, 생분해성 고분자로는 Poly(L-lactide-co-glycolide) (PLGA)를 선택하여 연구에 입하였다. 본 연구에서는 또한 마이크로캡슐 입자를 제조함에 있어서 유화제를 대체하기 위한 금속염 농도 및 종류의 변화에 따른 마이크로캡슐 입자의 모폴로지, 단백질 봉입효율 및 내부 수용액 성분의 방출속도 변화를 관찰하였다.

2. 실험

2.1 시약

Poly(L-lactide-co-glycolide) (PLGA)는, RG 502H(lactide:glycolide 50:50, Mw 7,000-17,000)로서 Sigma-Aldrich 에서 구입하여 사용하였고, 계면활성제 Pluronic F-127은 BASF(Germany)의 제품을 구입하여 사용하였다. 용매로 쓰인 CH_2Cl_2 (99.99%)와 금속염인 CaCl_2 , MgCl_2 및 NaCl 그리고 phosphate buffer를 제조하기 위한 원료인 NaH_2PO_4 와 Na_2HPO_4 는 Duksan Co.

Ltd, Korea 에서 구입하였으며, 초순수는 초순수 제조 장치에 일차 증류수를 통과시켜서 제조, 사용하였다. 마이크로캡슐 입자 내 수용액의 단백질 함량 측정을 위한 시약 일체(Protein Assay Kit)는 Bio-Rad의 제품을 구입, 사용하였다.

2.2 PLGA 마이크로캡슐 입자의 제조

본 연구에서 수행한 이중유화법의 절차로는 우선 생분해성 고분자인 PLGA를 CH_2Cl_2 에 용해한 후 계면활성제인 F127을 3%의 질량분율로 첨가하여 고분자 용액을 제조하였다. 한편, bovine serum albumin(이하 BSA)를 phosphate buffer solution(PBS, pH 7.4, 0.1M)에 용해하여 W1상 수용액(이하 내부 수용액)을 제조하였다. 얼음물로 채워진 수조 안에 고분자 용액으로 채워진 용기를 담그고 고분자 용액에 내부 수용액을 한 방울씩 떨어트리면서 56W의 초음파를 60초 동안 가하고 분산하여 W1/O 유화용액(이하 일차 유화액)을 제조하였다. W2 상 용액(이하 외부 수용액)은 2 mg/ml의 CaCl_2 를 초순수에 용해하여 제조하였으며 2ml의 일차 유화액을 얼음물로 채워진 수조 안의 용기에 담긴 5ml의 외부 수용액에 한 방울씩 떨어트리면서 112W의 초음파를 300초 동안 가하여 이중유화용액을 제조하였다. 이후 이중유화용액은 4시간 동안 상온에서 교반하면서 용매를 증발시키고 고분자 용액을 경화하여 마이크로캡슐 입자를 제조하였다. 본 연구에서 제조한 마이크로캡슐 입자의 제조 조건은 Table 1 에 나타내었다.

2.3 봉입효율의 측정

봉입효율을 측정하는 방법으로는 마이크로캡슐 입자 10 mg을 1M NaOH 용액 2 ml에 주입한 후 48시간 동안 방치하여 PLGA 격벽을 가수분해 시켰다. 이후 그 일부를 취하여 Bradford 법을 통한 BSA 농도를 측정하였으며 이를 통하여 캡슐 내에 봉입된 수용액 중의 BSA 질량과 봉입효율을 산출하였다.

2.4 입자의 형태 및 크기관찰

캡슐의 크기 및 크기분포는 particle size analyzer(PSA)를 사용하여 측정하였으며, 표면상태 등의 형태는 Emission-Scanning Electron Microscopy(SEM, CX-200TA)을 이용하여 관찰하였다.

Table 1. Conditions for the preparation of PLGA microcapsule particles

No.	W1/O			W1:O V/V	W1/O/W2		
	W1	O			W2		
	BSA (mg/ml)	PLGA (mg/ml)	solvent		CaCl ₂ (mg/ml)	NaCl (mg/ml)	MgCl ₂ (mg/ml)
A1	10	10	CH ₂ Cl ₂	1:3	2		
A2	10	10	CH ₂ Cl ₂	1:5	2		
A3	10	10	CH ₂ Cl ₂	1:7	2		
A4	10	10	CH ₂ Cl ₂	1:10	2		
B1	10	10	CH ₂ Cl ₂	1:10	1		
B2	10	10	CH ₂ Cl ₂	1:10	2		
B3	10	10	CH ₂ Cl ₂	1:10	3		
C1	10	10	CH ₂ Cl ₂	1:3		4	
C2	10	10	CH ₂ Cl ₂	1:5		4	
C3	10	10	CH ₂ Cl ₂	1:10		4	
D1	10	10	CH ₂ Cl ₂	1:3			2
D2	10	10	CH ₂ Cl ₂	1:5			2
D3	10	10	CH ₂ Cl ₂	1:10			2

2.5 In-vitro 방출특성 실험

PBS 25ml 가 담긴 시험관에 마이크로캡슐 입자 10mg 을 주입하고 교반, 분산하여 방출특성 실험을 위한 시료를 마련하였다. 이후 시료는 인체의 체온과 같은 37℃로 유지되는 진탕배양기 내에 장착하여 방출실험을 진행하였다. 방출실험 과정에서 임의의 시간마다 시료 중 극소량을 채취하여 BSA 함량을 측정하였다.

3. 결과 및 고찰

3.1 마이크로캡슐 입자의 모폴로지

3.1.1 W1/O 상 간 부피비의 영향

Table 2는 본 연구에서 제조한 마이크로캡슐 입자의 직경을 정리한 것이다. Fig. 1 은 일차 유화용액에서의 고분자 용액과 내부 수용액 간의 부피 비를 변화시키면서 나타나는 결과를 보여준다. Table 2 와 Fig. 1 에서 보듯이 일차 유화액에서 고분자 용액의 비율이 증가하면서 마이크로캡슐 입자의 직경이 증가하는 것을 알 수 있다. 이는 이전의 다른 여러 연구자에 의해 발표된 연구결과와는 반대의 경향을 보인 것이다[15,16]. 일반적으로 일차 유화액에서 고분자 용액의 비율이 증가하면서 마이크로캡슐 입자의 부피는 감소하는 것으로 알려져 있다.[1] 본 연구결과에서 이와 반대되는 결과를 보인 이유는 이중유화액이 형성될 때에 상대적으로 점도가 높은 고분자 용액 함량이 증가하면서 용액의 총괄점도가 증가하고 그 결과로 형성되는 마이크로캡슐 입자의 직경이 증가하는 것으로 판단된다.

Table 2. Diameters of microcapsule particles

sample number	mean diameter(μm)
A1	1.17 ± 0.10
A2	2.54 ± 0.23
A3	4.03 ± 0.43
A4	4.92 ± 0.48
B1	4.88 ± 1.25
B2	3.34 ± 0.76
B3	3.36 ± 0.32

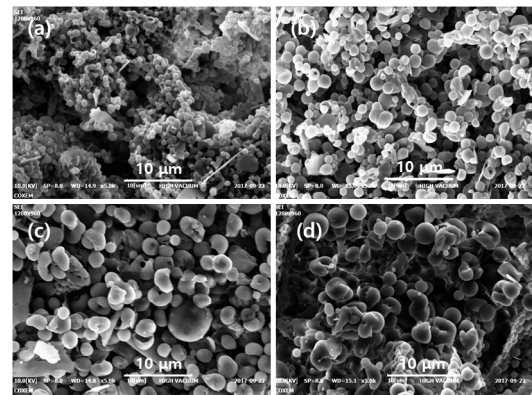


Fig. 1. SEM micrographs of PLGA microspheres prepared in different volume ratios between inner aqueous solution and polymer solution(O) (a)W1:O=1:3, (b)W1:O=1:5, (c)W1:O=1:7, (d)W1:O=1:10. Detailed compositions are shown in Table 1. (A1-A4)

3.1.2 외부 수용액 내 금속염의 영향

Fig. 2는 외부 수용액상에서의 CaCl_2 함량을 변화시켜가면서 나타나는 결과를 보여준다.

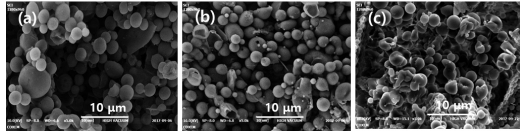


Fig. 2. SEM micrographs of PLGA microspheres prepared in different CaCl_2 concentrations in outer aqueous solution (a) 1 mg/ml CaCl_2 (b) 2 mg/ml (c) 3 mg/ml CaCl_2 . Detailed compositions are shown in Table 1. (B1-B3)

Fig. 2에서 외부 수용액에 1 mg/ml의 CaCl_2 가 첨가된 경우에는 다른 경우에 비해 입자의 직경이 크며, 입자간 직경의 차이도 크게 나는 것을 볼 수 있다. 반면, CaCl_2 함량이 증가하면서 입자의 직경이 작아지고 균일해진 것을 볼 수 있다. 이는 외부 수용액에서 CaCl_2 함량이 증가하면서 콜로이드 액적의 표면은 더 크게 양으로 하전되며, 콜로이드 액적 간의 척력은 더 세게 작용하고, 이로 인하여 콜로이드 액적 간의 접근 및 합체는 더 크게 어려워지기 때문인 것으로 보인다. 이러한 결과를 통하여 외부 수용액에서의 Ca^{2+} 이온은 콜로이드를 안정화 시켜서 균일한 크기의 입자를 생성시킨다는 것을 알 수 있으며, CaCl_2 의 농도는 2 mg/ml 이상을 유지하는 것이 바람직하다는 결론을 얻을 수 있다.

외부 수용액에서의 금속염의 효과를 관찰하기 위하여 외부 수용액에 CaCl_2 대신 NaCl 을 사용하여 실험하였다. Fig. 3에서 보듯이 NaCl 을 포함하는 외부 수용액에서는 입자가 형성되지 않는 것을 알 수 있다. 이는 Ca^{+} 이온과 Na^{+} 이온 간의 전하량 차이를 그 이유로 볼 수 있다. 1가 염인 NaCl 은 콜로이드 액적의 표면이 양전하를 띄게끔 하는 효과가 약하기 때문인 것으로 가정할 수 있다. 이러한 가정은 CaCl_2 를 같은 2가염인 MgCl_2 로 대체한 결과를 통하여 확인할 수 있다. Fig. 4는 CaCl_2 를 대신하여 외부 수용액에 MgCl_2 를 첨가 용해하여 제조한 입자를 보여준다.

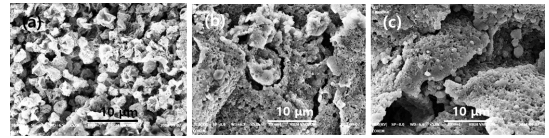


Fig. 3. SEM micrographs of PLGA powders prepared with NaCl solution in W2 phase (a) W1:O=1:3, (b) W1:O=1:5, (c) W1:O=1:10. Detailed compositions are shown in Table 1. (C1-C3)

Fig. 4에서 보듯이 MgCl_2 를 외부 수용액에 용해한 경우에도 CaCl_2 를 사용한 경우와 유사하게 입자가 형성되는 것을 볼 수 있다. 이러한 결과를 통하여 콜로이드의 표면이 전하를 띄게끔 하는 기능은 2가 이상의 염이 적합하다는 결론을 내릴 수 있다.

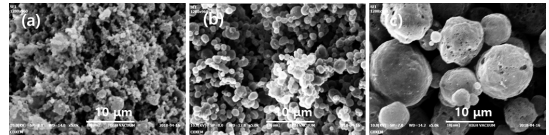


Fig. 4. SEM micrographs of PLGA microspheres prepared with MgCl_2 solution in outer aqueous solution (a) W1:O=1:3, (b) W1:O=1:5, (c) W1:O=1:10. Detailed compositions are shown in Table 1. (D1-D3)

3.2 BSA 봉입효율

이중유화법은 다른 여러 가지 방법에 비하여 봉입효율이 매우 낮다는 단점을 지닌 것으로 알려져 있다[17]. 이는 입자를 형성시키는 각 과정에서 긴 시간이 소요되기 때문이다. Fig. 5는 일차 유화액에서 내부 수용액과 고분자 용액 간의 비율이 변화함에 따른 봉입효율 값의 변화를 나타낸다. Fig. 5에 따르면 일차 유화액에서 고분자 용액의 비율이 증가하면서 봉입효율은 증가하는 것을 볼 수 있다. 이는 고분자 용액의 비율이 증가하면서, 이차 유화과정이 이루어질 때에 입자의 내, 외부 사이의 격벽을 이루기 위한 충분한 PLGA 용액이 공급되기 때문인 것으로 보인다.

Fig. 6은 외부 수용액 중의 CaCl_2 함량과 BSA 봉입효율과의 관계를 나타낸다. 외부 수용액 중의 CaCl_2 함량이 증가하면서 봉입효율이 증가하는 것을 볼 수 있다.

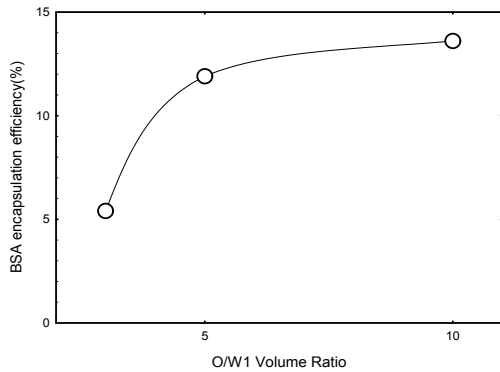


Fig. 5. Effect of the ratio between inner aqueous solution and polymer solution on BSA encapsulation efficiency of microcapsule particle

이는 외부 수용액 내의 CaCl_2 함량이 증가하면서 마이크로캡슐 표면이 강하게 +로 하전 되고 입자간의 충돌 및 합체가 억제되며 입자는 안정되어 내부수용액이 유출되는 현상이 크게 감소하고 결과적으로 봉입효율이 증가하게 되는 것으로 보인다. 이러한 결과는 입자의 모폴로지 측면으로 외부 수용액 내의 CaCl_2 함량 2 mg/ml 이상을 유지하는 것이 바람직하다고 결론지었던 앞서의 결과와 일치하였다.

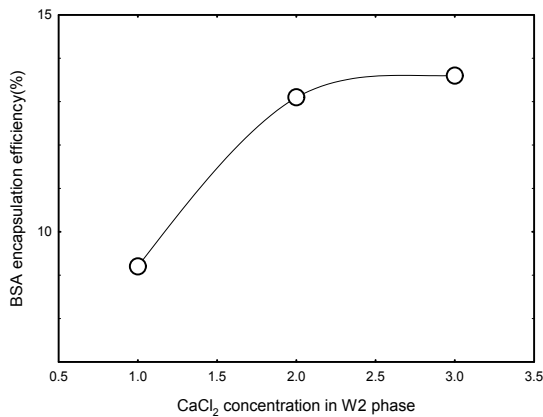


Fig. 6. Effect of CaCl_2 concentration on BSA encapsulation efficiency of microcapsule particle

3.3 in-vitro 방출특성

마이크로캡슐 입자들의 방출 거동을 Fig. 7. 과 같이 나타내었다. 모든 입자들은 제조된 후 단시간 이내에 대

량의 BSA를 방출하는 결과를 볼 수 있다. 이와 같은 결과는 ‘초기방출’ 이라고 불리는 현상으로서 친수성 약물 전달계에서 일반적으로 일어나는 현상으로 알려져 있다.

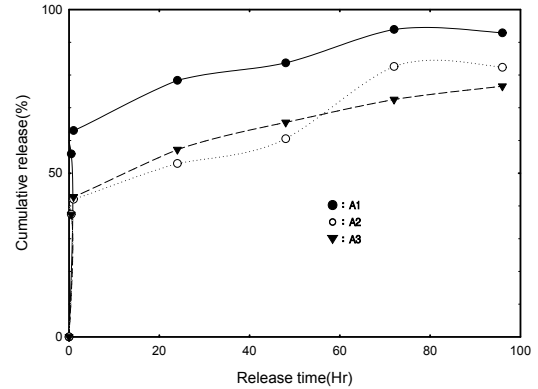


Fig. 7. In-vitro release behaviors of microcapsule particles

Fig. 7에서 보듯이 본 연구에서 실험한 마이크로캡슐 입자들에서도 상당한 만큼의 초기방출 현상을 보였다. 본 연구에서 실험한 마이크로캡슐 입자는 또한 모두 72 시간 내외의 시간동안 방출이 이루어졌으며, 이는 5시간 내외의 방출이 이루어졌던 Zhou[18] 등이 연구결과보다 더 오랜 시간 지속하여 방출이 이루어진 것을 볼 수 있다.

4. 결론

본 연구를 통하여 이중유화법을 통하여 친수성 약물을 내부에 봉입한 마이크로캡슐 입자의 제조를 수행하였다. 특히 CaCl_2 및 MgCl_2 등의 이가성 금속염을 이용하여 이중유화법에서 유화제로 사용하는 PVA를 대체할 수 있다는 사실을 확인하였다. 또한 마이크로캡슐 입자를 제조할 때에 입자의 직경은 일차 유화액에서의 내부 수용액 대비 고분자 용액의 부피 비율 및 외부 수용액에서의 CaCl_2 농도에 직접적인 영향을 받는다는 사실을 확인하였다. 그리고 이들 실험변수는 마이크로캡슐 입자 내의 BSA 봉입효율에도 역시 일부 영향을 미친다는 사실도 확인하였다. 마이크로캡슐 입자의 in-vitro 방출실험 결과를 통하여서는 본 연구에서 실험한 마이크로캡슐 입자에서는 다른 연구의 결과와 유사하게 초기방출 현상이 관찰되었으며, 더 긴 시간 동안의 약물방출 기간을 보였다.

References

- [1] Y. Wei, Y.X. Wang, W. Wang, S.V. Ho, F. Qi, G.H. Ma, Z.G. Su, "Microcosmic mechanisms for parotein incompeteable release and stability of various amphiphilic PEG-PLA microspheres", *Langmuir*, vol. 28, no. 39, pp. 13984-13992, 2012.
DOI: <https://doi.org/10.1021/la3017112>
- [2] W. Wang, M.J. Zhang, R. Xie, X.J. Ju, C. Yang, C.L. Mou, D.A. Weitz, L.Y. Chu, "Hole-shell microparticles from controllably evaporated double emulsions", *Angew. Chem. Int. Ed.*, vol. 52, no. 31, pp. 8084-8087, 2013.
DOI: <https://doi.org/10.1002/anie.201301590>
- [3] Q.X. Xu, S.H. Chin, C.H. Wang, D.W. Pac, "Mechanism of durg release from double-walled PDLLA-PLGA microspheres", *Biomaterials*, vol. 34, no. 15, pp. 3902-3911, 2013.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2013.02.015>
- [4] Y. Cho, Y. Kim, J-K. Koo, J-S Park, "Effect of solvent on the fabrication of poly(L-lactide) scaffold membranes through phase inversion", *Membrane J.*, vol. 24, no. 2, pp. 113-122, 2014.
DOI: https://doi.org/10.14579/MEMBRANE_JOURNAL.2014.24.2.113
- [5] Y. Cho, Y. Kim, J-K. Koo, "Fabrication of poly(L-lactide) scaffold membranes through phase inversion with mixed solvents", *Membrane J.*, vol. 25, no. 1, p48-59, 2015.
DOI: https://doi.org/10.14579/MEMBRANE_JOURNAL.2015.25.1.48
- [6] G. Xu, X. Liu, J. Xu, L. Li, H. Su, H. Zhao, H. Fang, "High flux nanofiltration membranes based on layer-by-layer assembly modified electrospun nanofibrous substrate", *Appl. Surf. Sci.*, 434, pp. 573-581, 2018.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.apsusc.2017.10.188>
- [7] J.B. Dou, Q.Y. Zhang, M.L. Ma, J.W. Gu, "Fast fabrication of epoxy-functionalized magnetic polymer core-shell microspheres using glycidyl methacrylate as monomer via photo-initiated polymerization", *J. Magn. Mater.*, vol. 324, no. 19, pp. 3078-3082, 2012.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jmmm.2012.05.005>
- [8] L. Wang, H. Liang, F. Wang, L.Y. Huang, Z.P. Liu, Z.X. Dong, "One-step synthesis of uniform double-shelled polystyrene/poly(o-toluidine) composite hollow spheres", *Langmuir*, vol. 29, no. 19, pp. 5863-5868, 2013.
DOI: <https://doi.org/10.1021/la401329d>
- [9] J. Wu, T.T. Kong, K.W.K. Yeung, H.C. Shum, K.M.C. Cheung, and L.Q. Wang, "Fabrication of monodisperse PLGA-alginate core-shell microspheres with monodisperse size and homogeneous shells for controlled drug release", *Acta Biomater.*, vol. 9, no. 7, pp. 7410-7419, 2013.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2013.03.022>
- [10] Y. Sato, Y. Kawashima, H. Takeuchi, H. Yamamoto, "Physicochemical properties to determine the buoyancy of hollow microspheres(microballoons) prepared by the emulsion solvnet diffusion method", *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, vol. 55, no. 3, pp. 297-304, 2003.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2013.03.022>
- [11] B. Albuquerque, M.S. Costa, I.N. Peca, M.M. Cardoso, "Production of double-walled nanoparticles containing meloxicam", *Polym. Eng. Sci.*, vol. 53, no. 1, pp. 146-152, 2013.
DOI: <https://doi.org/10.1002/pen.23256>
- [12] S.K. Sahoo, J. Panyam, S. Prabha, V. Labhasetwar, "Residual polyvinyl alcohol associated with poly(D,L-lactide-co-glycolide) nanoparticles affects their physical properties and cellular uptake", *J. Control. Release*, vol. 82, no. 1, pp. 105-114, 2002.
DOI: [https://doi.org/10.1016/S0168-3659\(02\)00127-X](https://doi.org/10.1016/S0168-3659(02)00127-X)
- [13] Q. Wang, H. Hu, A. Zoghbi, J. Huang, Q. Xia, "Oil-in-oil-in water pre double emulsions stablized by nonionic surfactants and silica particles:A new approach for torical application fo rutin", *Colloid. Surface A*, 522, pp. 399-407, 2017.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2017.02.067>
- [14] M.D. Blanco, M.J. Alonso, "Development and characterization of proteinloaded poly(lactide-co-glycolide) nanospheres", *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 43, pp. 287-294, 1997.
DOI: [https://doi.org/10.1016/S0939-6411\(97\)00056-8](https://doi.org/10.1016/S0939-6411(97)00056-8)
- [15] E. Cohen-Sela, M. Chorny, N. Koroukhov, H.D. Danenberg, G. Golomb, "A new double emulsion solvent diffusion technique for encapsulating hydrophilic molecules in PLGA nanoparticles", *J. Control. Release.*, vol. 133, no. 2, pp. 90-95, 2009.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2008.09.073>
- [16] F. Han, F. Zhou, X. Yang, J. Zhao, Y. Zhao, Z. Yuan, "Facile preparation of PLGA microspheres with diverse internal structures by modified double-imulsion method for controlled release", *Polym. Eng. Sci.* 55(4) pp. 896-905, 2015.
DOI: <https://doi.org/10.1002/pen.23957>
- [17] M. Polakovic, T. Gomer, R. Gref, E. Dellacherie, "Lidocaine loaded biodegradable nanospheres:II. modelling of drug release", *J. Control. Release*, vol. 60, no. 2, pp. 169-177, 1999.
DOI: [https://doi.org/10.1016/S0168-3659\(99\)00012-7](https://doi.org/10.1016/S0168-3659(99)00012-7)
- [18] H. Y. Zhou, X. G. Chen, C. S. Liu, X. H. Meng, C. G. Liu and L. J. Yu, "Release characteristics of three model drugs from chitosan/cellulose acetate multimicrospheres", *Biochem. Eng. J.*, 31, pp. 228-233, 2006.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bej.2006.08.007>

권 세 진(Sejin Kwon)

[정회원]



- 2016년 2월 : 한국기술교육대학교 응용화학공학과 (응용화학공학 학사)
- 2016년 3월 ~ 현재 : 한국기술교육대학교 대학원 응용화학공학과 (응용화학공학 석사과정)

<관심분야>
분리공정

구 자 경(Ja-Kyung Koo)

[정회원]



- 1987년 2월 : KAIST 화학공학과 (화학공학학석사)
- 1995년 6월 : 뉴욕대 화학공학과 (화학공학박사)
- 1987년 3월 ~ 1990년 6월 : 삼성 엔지니어링 선임엔지니어
- 1998년 3월 ~ 현재 : 한국기술교육대학교 에너지-신소재-화학공학부 교수

<관심분야>
분리공정, 화학공정설계