Korean Chem. Eng. Res., 56(4), 461-468 (2018)
https://doi.org/10.9713/kcer.2018.56.4.461
PISSN 0304-128X, EISSN 2233-9558

용매증발법을 이용한 Poly-L-Lactic Acid (PLLA) 마이크로스피어 제조

김태형 · 송기창†

건양대학교 의료신소재학과
35365 대전광역시 서구 관저동로 158
(2018년 5월 11일 접수, 2018년 6월 23일 수정본 접수, 2018년 6월 25일 채택)

Preparation of Poly-L-Lactic Acid (PLLA) Microspheres by Solvent-Evaporation Method

Tae Hyoung Kim and Ki Chang Song†

Department of Biomedical Materials, Konyang University, 158, Gwanjeodong-ro, Seo-gu, Daejeon, Korea
(Received 11 May 2018; Received in revised form 23 June 2018; accepted 25 June 2018)

요 약

Poly-L-lactic acid (PLLA)를 출발물질로 하여 용매증발법에 의해 마이크로스피어를 제조하고, 제조 변수가 형성된 마이크로스피어의 형상 및 평균 입경에 미치는 영향을 살펴보았다. PVA 수용액의 농도가 1~5 wt%로 증가함에 따라 평균 입경이 370~160 μm으로 감소하다가 7 wt%에서 다시 240 μm으로 증가하였다. 그리고 PVA의 첨가 부피가 10~50 mL로 증가함에 따라 평균 입경은 370~220 μm으로 감소하였다. 또한 교반속도가 500~1,500 rpm으로 증가함에 따라 평균 입경은 370~110 μm으로 감소하였다. 유기용매로써 dichloromethane과 chloroform을 각각 사용한 경우 평균 입경은 큰 차이를 보이지 않았으며, dichloromethane을 사용한 경우 표면에서 공극이 확인되었으나 chloroform을 사용한 경우 매끈한 형상의 구형입자가 얻어졌다.

Abstract – Microspheres were prepared by solvent-evaporation method with Poly-L-lactic acid (PLLA) as a starting material, and the effects of preparation variables on microsphere shape and average particle size were investigated. As the concentration of PVA solution increased from 1 to 5 wt%, the average particle size decreased from 370 μm to 160 μm and then increased to 240 μm at 7 wt%. On the other hand, As the addition volume of PVA solution increased from 10 mL to 50 mL, the average particle size decreased from 370 μm to 220 μm. Also, as the stirring speed increased from 500 rpm to 1,500 rpm, the average particle size decreased from 370 μm to 110 μm. When dichloromethane and chloroform were used as organic solvents, respectively, the average particle size did not show any significant difference. However, when dichloromethane was used, voids were observed on the particle surface, but when chloroform was used, smooth spherical particles were obtained.

Key words: Poly-L-lactic acid(PLLA), Microspheres, Solvent-Evaporation Method, O/W Emulsion

1. 서 론

마이크로스피어는 보통 1~1,000 μm의 직경을 갖는 구의 형태를 이루는 물질을 말한다[1]. 마이크로스피어는 생분해성 고분자를 고분자 벽재(wall material)로 사용하여 형성되며, 내부에 기능을 나타내는 물질을 함유할 수 있다. 생분해성 고분자 벽재를 용해시키기 위한 용매로는 주로 dichloromethane (DCM)이나 chloroform 등의 유기용제가 사용되고 있으며, 유화제로서 polyvinyl alcohol (PVA)이 널리 이용되고 있다. 유화제는 형성된 액적의 표면 장력을 감소시켜 액적을 안정화 시키는데 사용된다. 마이크로스피어의 입자 크기는 교반기의 교반 속도, 유화제의 농도 등의 제조 변수의 영향을 받는 것으로 알려져 있다[2]. 마이크로스피어의 장점은 내부 물질을 생분해성 고분자 벽재로 둘러쌓아 외부로부터 보호할 수 있으며, 벽재로 사용되는 생분해성 고분자의 종류에 따라 방출 시기 및 속도를 조절할 수 있다. 현재 마이크로스피어에 관한 연구는 화장품, 섬유, 의약 분야 등에서 널리 진행되고 있다[3].

마이크로스피어의 제조 방법으로는 크게 용매증발법(solvent-evaporation method)과 스프레이 건조법(spray-drying method)이 있다. 용매증발법은 제조공정이 쉬우므로 널리 이용되는 방법 중 하나로 비점이 낮은 유기용매 내에 고분자를 용해시킨 후, 이를 유화제가 함유된 수성 용액에 유화시키고 교반을 통해 유기용매를 증발시켜 마이크로스피어를 형성시키는 방법을 말한다[4]. 반면 스프

†To whom correspondence should be addressed.
E-mail: songkc@konyang.ac.kr
This is an Open-Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

레이 건조법은 에어로졸 형태의 용액을 분사시킨 후 건조시키는 방법으로 공정 시간이 짧다는 장점을 가지고 있다[5].

마이크로스피어는 에멀젼의 상태로 제조되는데, 에멀젼은 서로 섞이지 않는 다른 성질을 가지는 두 가지 이상의 상을 이용하여 액적 상으로 존재하는 계이다[6]. 이때 계면활성제인 유화제를 이용하여 계면장력을 낮춤으로써 에멀젼이 서로 응집되는 것을 막아준다. 이러한 에멀젼은 단순 에멀젼 형태로는 분산 상태에 따라 분산상이 기름인 O/W (Oil in Water)형, 분산상이 물인 W/O (Water in Oil)형이 있으며, 다상 형태로는 W/O/W (Water in Oil in Water)형, O/W/O (Oil in Water in Oil)형 에멀젼 등이 있다[7].

생분해성 고분자인 Poly-L-lactic acid (PLLA)는 락틱산으로부터 유도된 폴리에스터로 생체적합성이 뛰어나고, 독성이 없으며, 다른 생분해성 고분자에 비해 분해기간이 길므로 성형용 필러 및 약물전달용 소재 등으로 널리 이용되고 있다[8]. 본 연구에서는 생분해성 고분자인 PLLA를 출발 물질로 사용하여 용매증발법에 의해 마이크로스피어를 제조하였으며, 이 과정 중 유화제의 농도 및 첨가 부피, 교반속도, 유기용매 종류 등의 제조 변수가 제조된 마이크로스피어의 형상 및 평균 입경 등의 물성에 미치는 영향을 연구하였다.

2. 실 험

2-1. 시약 및 재료

본 연구에서는 출발 물질로 poly-L-lactic acid (PLLA, Resomer® L 210 S, Evonik Ind, Germany)를 사용하였으며, 고분자를 용해시키기 위한 유기용매로서 dichloromethane (99.5%, Samchun Chemical) 또는 chloroform (99.8%, J.T Baker)을 사용하였다. 유화제로는 polyvinyl alcohol (PVA, 87~90% hydrolyzed, mol wt 30,000-70,000, Sigma-Aldrich)을 사용하였다.

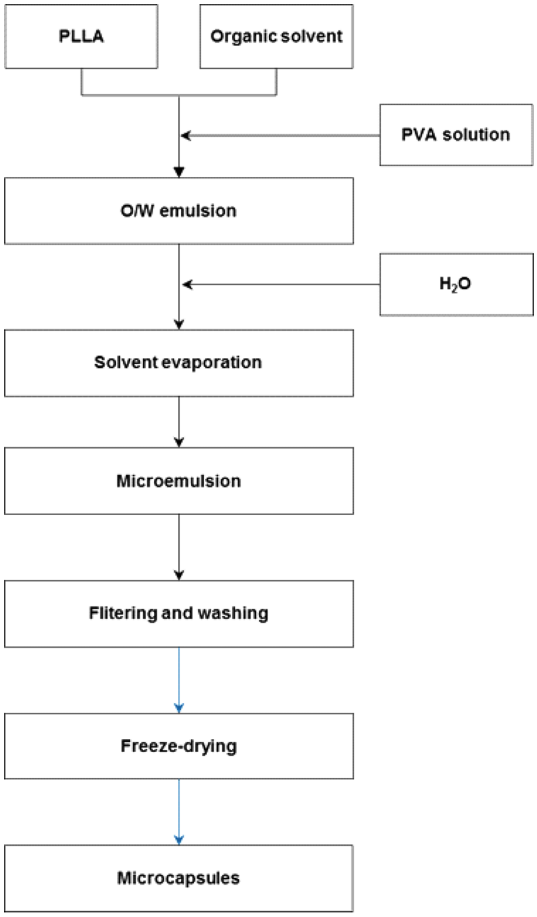


Fig. 1. Experimental procedure of PLLA microspheres prepared by solvent-evaporation method.

2-2. 마이크로스피어 제조

PLLA 마이크로스피어의 제조 조건은 Table 1을 통해서 나타내었으며, 마이크로스피어의 제조공정은 Fig. 1을 통해 나타내었다. 먼저 PLLA 0.5 g을 유기용매(dichloromethane, chloroform) 11 mL에 용해시켜 오일 상을 만들고, 유화제인 PVA 수용액을 첨가하여 1분간 교반시켜 O/W emulsion을 제조하였다. 그 후 용매 증발을 위해 O/W emulsion를 증류수 200 mL에 첨가한 뒤 기계적 교반기를 사용하여 2시간 동안 교반시켜 마이크로에멀젼(microemulsion)을 제조하였다. 교반 후 여과 과정을 통해 마이크로에멀젼을 걸러내고, 증류수를 이용하여 3번의 세척 과정을 거쳤다. 세척 과정을 거친 마이크로에멀젼은 동결건조기를 통해 -50 ºC에서 24시간 동안 건조 과정을 거쳐 최종의 마이크로스피어를 제조하였다.

2-3. 분석방법

2-3-1. 주사전자현미경(SEM) 분석

제조된 PLLA 마이크로스피어의 형상 및 크기를 관찰하기 위해

Table 1. Preparation conditions of PLLA microspheres by solvent-evaporation method

Sample code	PLLA (g)	DCM (mL)	Chloroform (mL)	PVA (wt%)	PVA (mL)	Stirring rate (rpm)
S1	0.5	11	-	1	10	500
S2	0.5	11	-	3	10	500
S3	0.5	11	-	5	10	500
S4	0.5	11	-	7	10	500
S5	0.5	11	-	1	20	500
S6	0.5	11	-	1	30	500
S7	0.5	11	-	1	50	500
S8	0.5	11	-	1	10	700
S9	0.5	11	-	1	10	1,000
S10	0.5	11	-	1	10	1,500
S11	0.5	-	11	1	10	500
S12	0.5	-	11	5	10	500
S13	0.5	-	11	1	10	1,500

주사전자현미경(SEM, MIRA3, Tescan)을 사용하여 교류전압(ACC voltage) 10 kv에서 분석을 실시하였으며, Ar 가스 하에서 시료를 백금으로 코팅한 뒤 500 배율에서 표면을 관찰하였다.

2-3-2. 광학현미경

제조된 PLLA 마이크로에멀젼의 형상 및 크기를 측정하기 위하여 광학현미경(OLYMPUS CX31, Japan)을 사용하였다. 원활한 측정을 위해 슬라이드 글라스 위에 시료를 올린 뒤 커버글라스로 덮고 측정하였으며, 현미경 디지털카메라(XTCam-D310CM)를 사용하여 Parasis 프로그램을 통해 분석하였으며, 40 배율에서 관찰하였다.

3. 결과 및 토론

3-1. PVA 수용액 농도가 마이크로스피어에 미치는 영향

유화제인 PVA 수용액의 농도가 마이크로스피어의 형상 및 크기에 미치는 영향을 알아보고자 Table 1과 같이 PVA 수용액의 부피는 10 mL, 교반기의 교반속도는 500 rpm으로 고정시키고 PVA 수용액의 농도를 1, 3, 5, 7 wt%로 변화시켜 실험을 진행하였다(S1-S4).

Fig. 2는 PVA 수용액의 농도를 1, 3, 5, 7 wt%로 달리하여 제조한 마이크로에멀젼의 입자 크기를 나타낸 광학현미경 사진이다. 유화제의 농도가 1, 3, 5 wt%로 증가함에 따라 마이크로에멀젼의 평균 입경은 370 (±34) μm, 290 (±11) μm, 160 (±17) μm로 점점 작아지는 것을 확인할 수 있었다. PVA는 유화제로써 오일 상의 계면 에너지를 낮추어 안정성을 부여하는 성질을 갖고 있으므로 유화제 농도가 더 커질수록 오일상의 더욱 넓은 면적에 부착하게 된다. 이로 인해 유화제의 농도가 증가함에 따라 더욱 작은 마이크로에멀젼이 생성되는 것으로 판단된다. 반면 PVA 수용액의 농도가 7 wt%에서는 240 (±20) μm으로 평균 입경이 다시 커지는 것을 확인할 수 있었는데, 이는 PVA 수용액의 과도한 농도 이상에서는 유화제끼리의 응집이 일어나 안정화제로의 역할을 충분히 하지 못하므로 입경이 커졌다고 판단된다[9].

Fig. 3은 PVA 수용액의 농도를 1, 3, 5, 7 wt%로 달리하여 제조한 마이크로스피어의 표면 형상을 관찰한 SEM 사진이다. Fig. 3(a)는 1 wt% 농도의 PVA 수용액을 사용하여 제조한 마이크로스피어의 표면 사진으로써 3 wt% 및 5 wt% 농도의 PVA 수용액을 사용하여 제조한 마이크로스피어의 표면 사진인 Fig. 3(b), (c)와 비교하였을 때 상대적으로 입경이 큰 것을 알 수 있었다. 이는 PVA 수용액의 농도가 커질수록 PVA가 입자 표면에 더 많이 흡착하여 더욱 효과적으로 안정성을 부여하기 때문에 PVA 수용액의 농도가 커질수록 더욱 작은 크기의 마이크로스피어가 얻어졌다고 판단된다. 반면에 Fig. 3(d)의 7 wt% 농도의 PVA 수용액을 사용하여 제조한 마이크로스피어는 Fig. 3(c)의 5 wt% 농도의 PVA 수용액을 사용하여 제조한 마이크로스피어 보다 평균 입경이 커 Fig. 2의 실험결과와 잘 일치하고 있다.

3-2. PVA 수용액의 첨가 부피가 마이크로스피어에 미치는 영향

PVA 수용액의 첨가 부피가 마이크로스피어의 형상 및 크기에 미치는 영향을 알아보고자 Table 1과 같이 PVA 수용액의 농도는 1 wt%, 교반기의 교반속도는 500 rpm으로 고정시킨 채 PVA 수용액의 첨가 부피를 10 mL, 20 mL, 30 mL, 50 mL로 변화시켜 마이크로스피어를

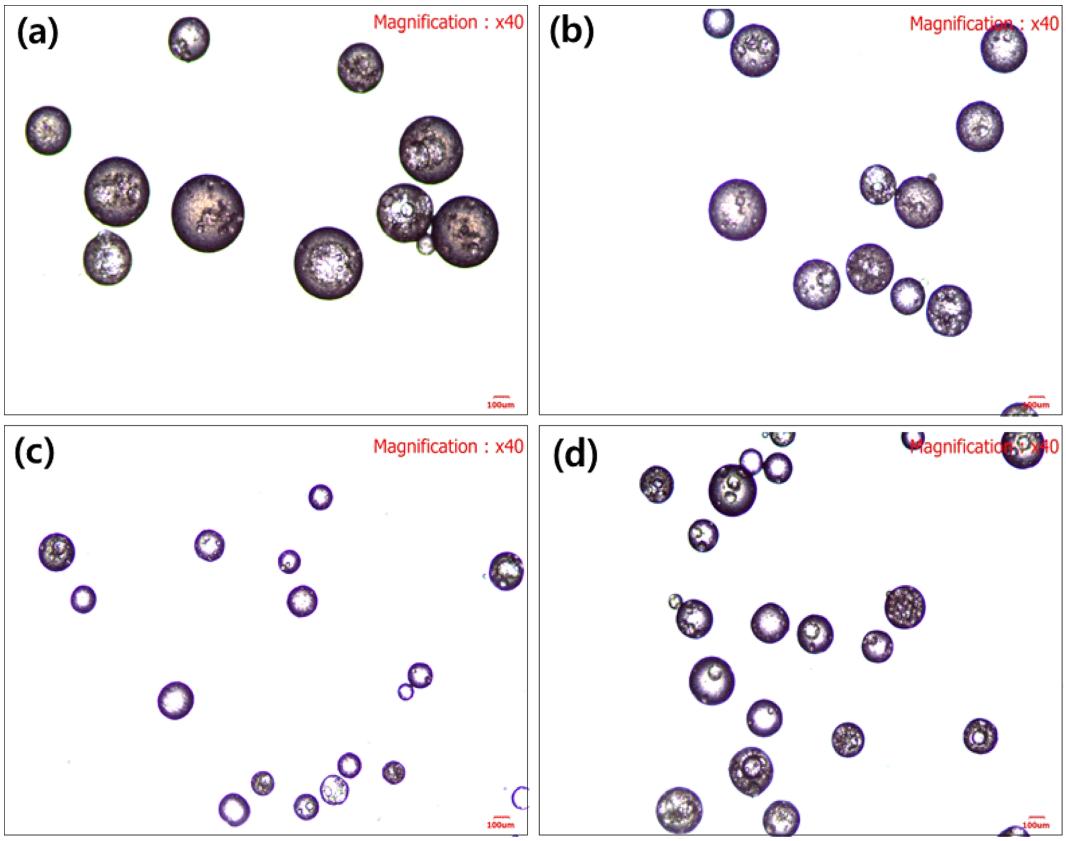


Fig. 2. Optical microscopy images of PLLA microemulsions prepared with different concentrations of PVA solutions; (a) 1 wt%, (b) 3 wt%, (c) 5 wt% and (d) 7 wt%.

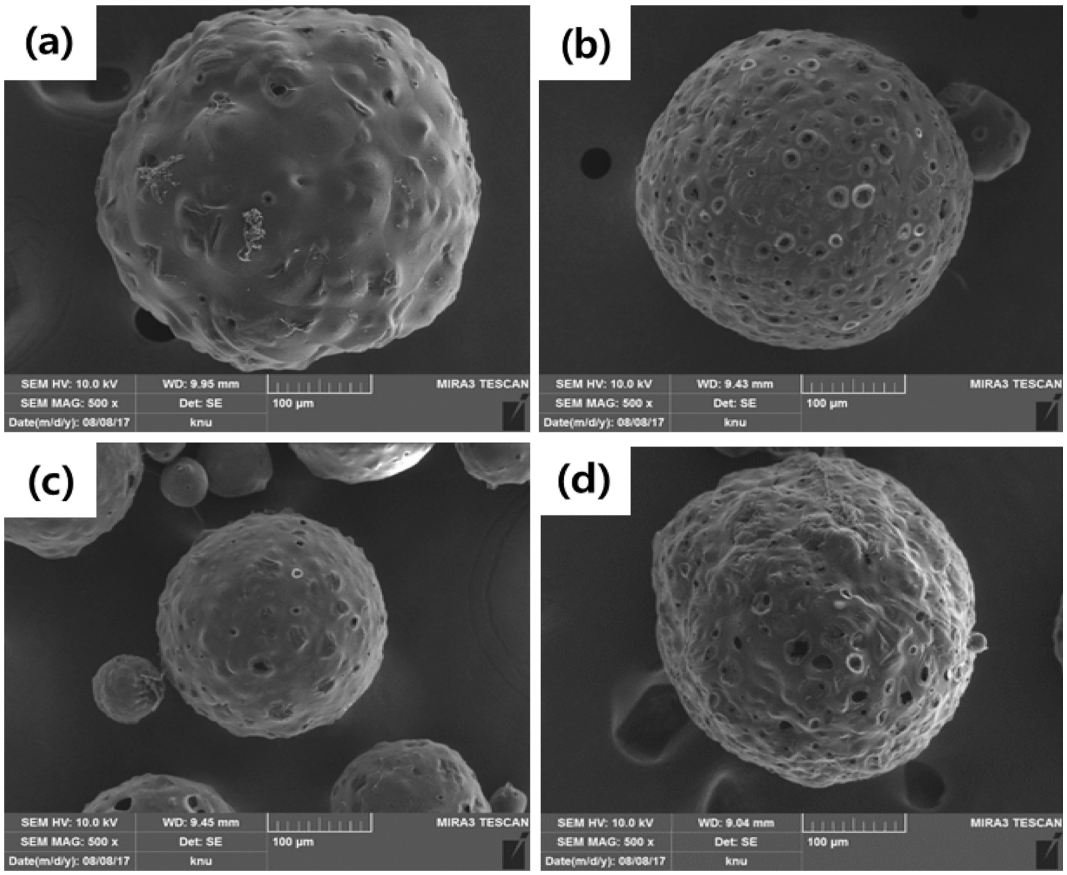


Fig. 3. SEM images of PLLA microspheres prepared with different concentrations of PVA solutions; (a) 1 wt%, (b) 3 wt%, (c) 5 wt% and (d) 7 wt%.

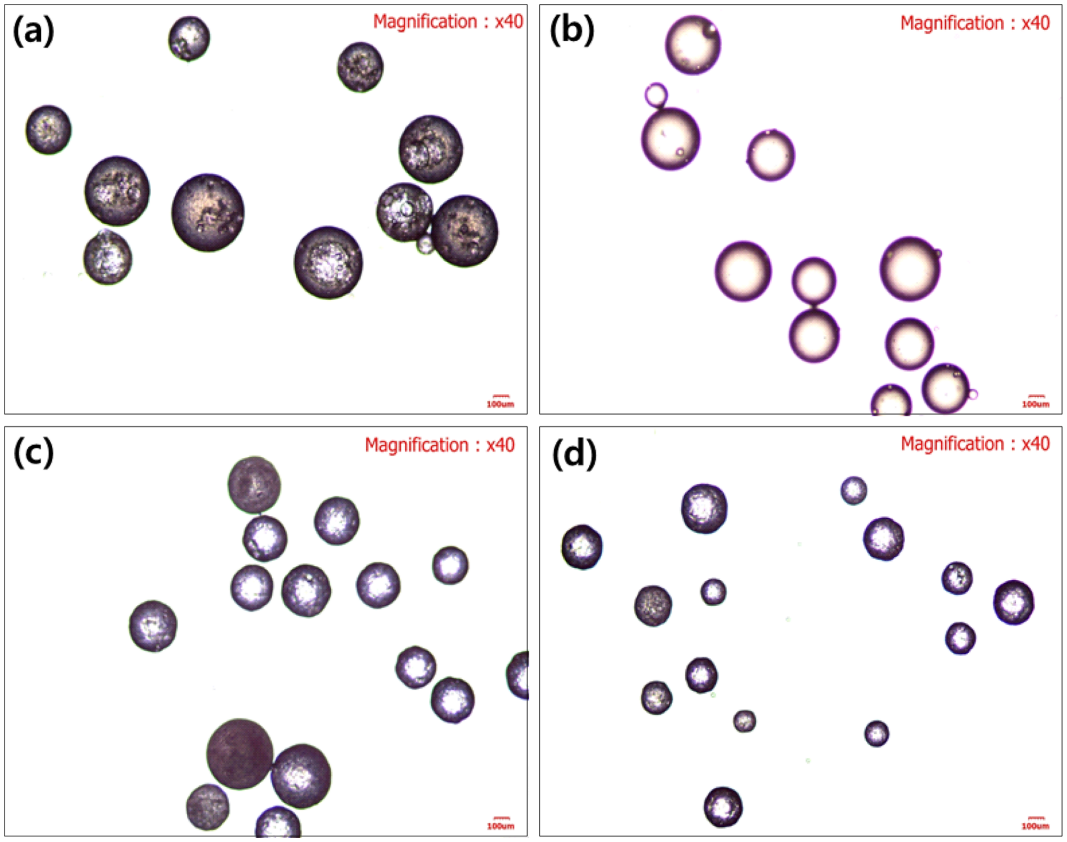


Fig. 4. Optical microscopy images of PLLA microemulsions prepared with different volumes of PVA solutions; (a) 10 mL, (b) 20 mL, (c) 30 mL and (d) 50 mL.

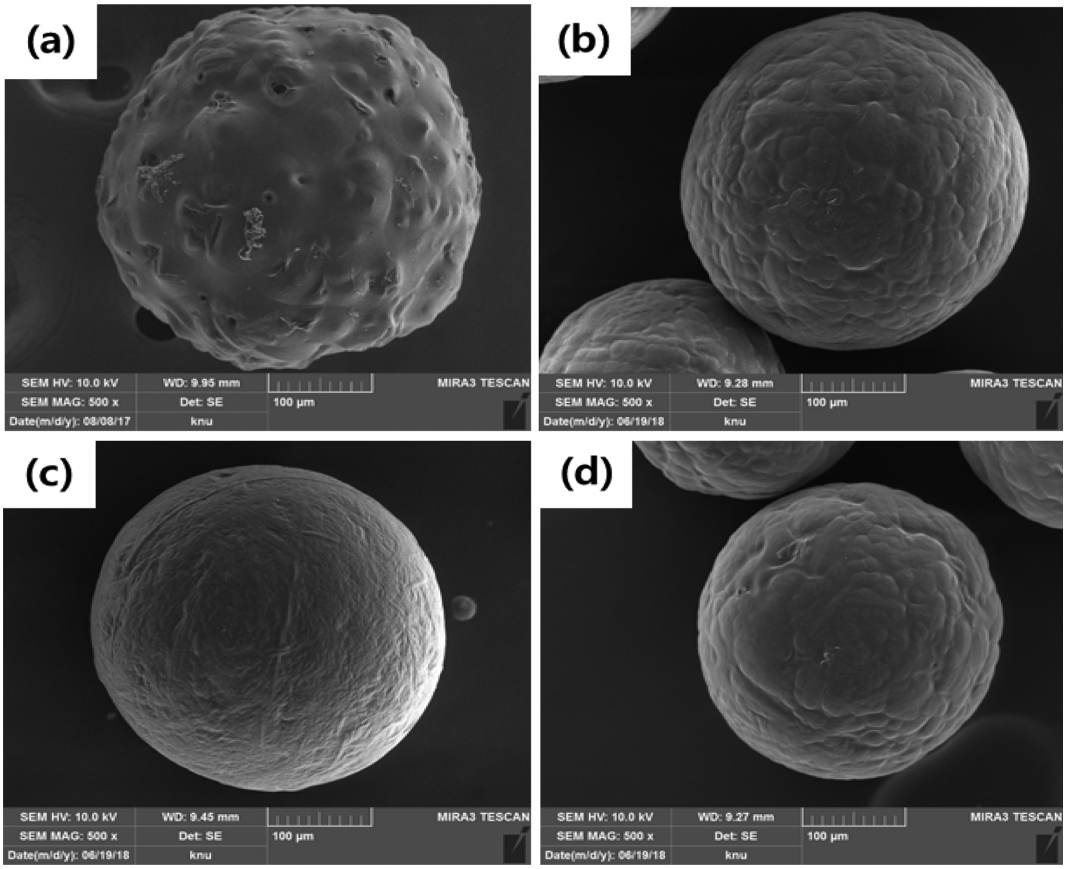


Fig. 5. SEM images of PLLA microspheres prepared with different volumes of PVA solutions; (a) 10 mL, (b) 20 mL, (c) 30 mL and (d) 50 mL.

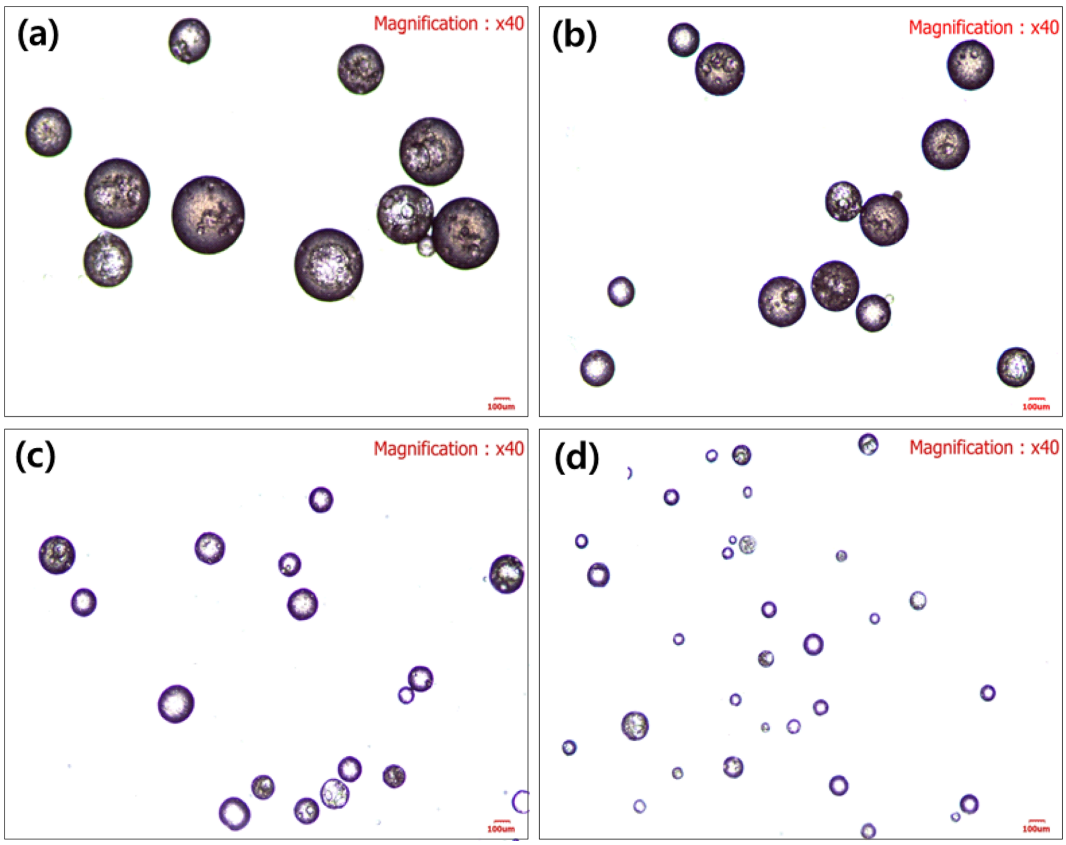


Fig. 6. Optical microscopy images of PLLA microemulsions prepared with different stirring rates; (a) 500 rpm, (b) 700 rpm, (c) 1,000 rpm and (d) 1,500 rpm.

제조하였다(S1, S5, S6, S7).

Fig. 4는 PVA의 첨가 부피를 10 mL, 20 mL, 30 mL, 50 mL로 달리하여 제조된 마이크로에멀젼의 평균 입경을 나타낸 광학현미경 사진이다. 1 wt% PVA 수용액의 첨가 부피가 10 mL, 20 mL, 30 mL, 50 mL로 증가할수록 입자 크기가 370 (±34) μm, 310 (±43) μm, 260 (±32) μm, 220 (±35) μm으로 감소하는 것을 알 수 있었다. 이는 PVA의 첨가 부피가 증가할수록 전체 용액 내의 PVA의 농도가 증가하므로 마이크로에멀젼의 안정성이 증가하고, 분산성이 좋아져 입자의 크기가 감소되는 것으로 판단된다[10].

Fig. 5은 PVA의 첨가 부피를 10 mL, 20 mL, 30 mL, 50 mL로 달리하여 제조된 마이크로스피어의 표면을 관찰한 SEM 사진이다. PVA 첨가 부피가 증가할수록 입자의 크기가 감소하여 Fig. 4의 결과와 잘 일치하는 것을 확인할 수 있었다.

3-3. 교반 속도가 마이크로스피어에 미치는 영향

교반기의 교반속도가 입자 형상 및 입경에 미치는 영향을 알아보고자 Table 1과 같이 PVA 수용액의 농도는 1 wt%, PVA의 첨가 부피는 10 mL로 고정시키고, 교반기의 교반속도를 500, 700, 1,000, 1,500 rpm으로 달리하여 마이크로스피어를 제조하였다(S1, S8, S9, S10).

Fig. 6은 교반속도를 500, 700, 1,000, 1,500 rpm으로 달리하여 제조된 마이크로에멀젼의 평균 입경을 나타낸 광학현미경 사진이다. 교반속도가 500, 700, 1,000, 1,500 rpm으로 증가함에 따라 각각 370 (±34) μm, 260 (±20) μm, 170 (±15) μm, 110 (±18) μm의 평균 입경을 가진 마이크로에멀젼이 형성되었다. 이 결과는 교반속도가 증가함에 따라 평균 입경이 크게 감소됨을 의미하여 여러 제조 변수 중 교반속도가 평균 입경에 가장 큰 영향을 미치는 것을 알 수 있었다. 이는 교반속도가 증가함에 따라 더욱 큰 전단력이 전달되면서 분산성이 증가하고, 더 넓은 표면적이 평형을 이루기 위해 더 작은 입자를 형성하기 때문으로 판단된다[9,11]. 또한 교반속도가 증가할수록 더욱 균일한 크기의 입자들이 분포되는 경향을 보였다.

Fig. 7은 교반속도를 500, 700, 1,000, 1,500 rpm으로 달리하여 제조된 마이크로스피어의 표면을 관찰한 SEM 사진이다. 교반속도가 증가할수록 입자 크기가 감소하여 위의 Fig. 6의 결과와 잘 일치하고 있다.

3-4. 유기용매의 종류가 마이크로스피어에 미치는 영향

Fig. 8(a)와 (b)는 PVA 수용액 1 wt%, 첨가 부피 10 mL, 교반속도 500 rpm의 조건에서 유기용매로서 각각 dichloromethane과 chloroform을 사용하여 제조된 마이크로에멀젼(Table 1의 S1, S11)의 광학현미경 사진이다. Dichloromethane과 chloroform을 사용하여 제조된 마이크로에멀젼의 평균 입경은 각각 370 (±34) μm과 380 (±30) μm로 큰 차이를 보이지 않았다. 또한 Fig. 8(c)와 (d)는 PVA 수용액 5 wt%, 첨가 부피 10 mL, 교반속도 500 rpm의 조건에서 유기용매로서 각각 dichloromethane과 chloroform을 사용하여 제조된 마이크로에멀젼(Table 1의 S3, S12)의 광학현미경 사진이다. Dichloromethane과 chloroform을 사용하여 제조된 마이크로에멀젼의 평균 입경은 각각 160 (±10) μm와 150 (±11) μm으로 또한 큰 차이를 보이지 않았다.

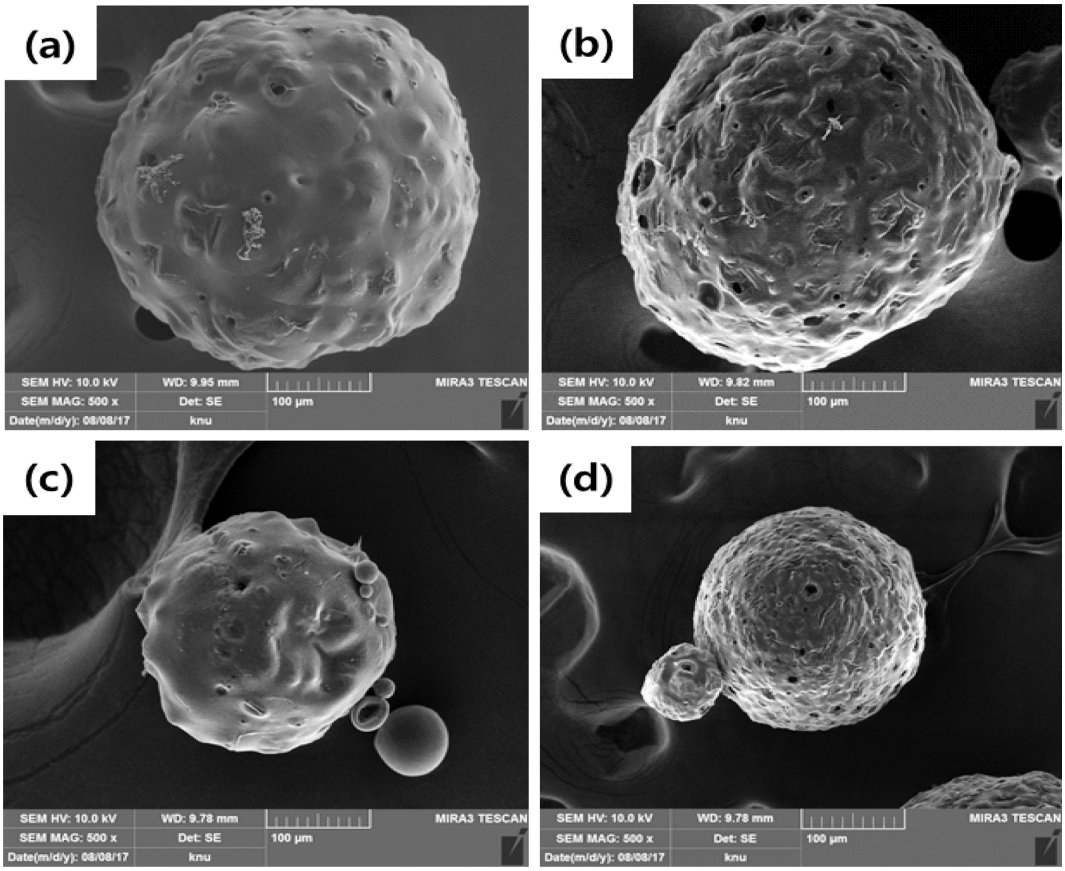


Fig. 7. SEM images of PLLA microspheres prepared with different stirring rates; (a) (a) 500 rpm, (b) 700 rpm, (c) 1,000 rpm and (d) 1,500 rpm.

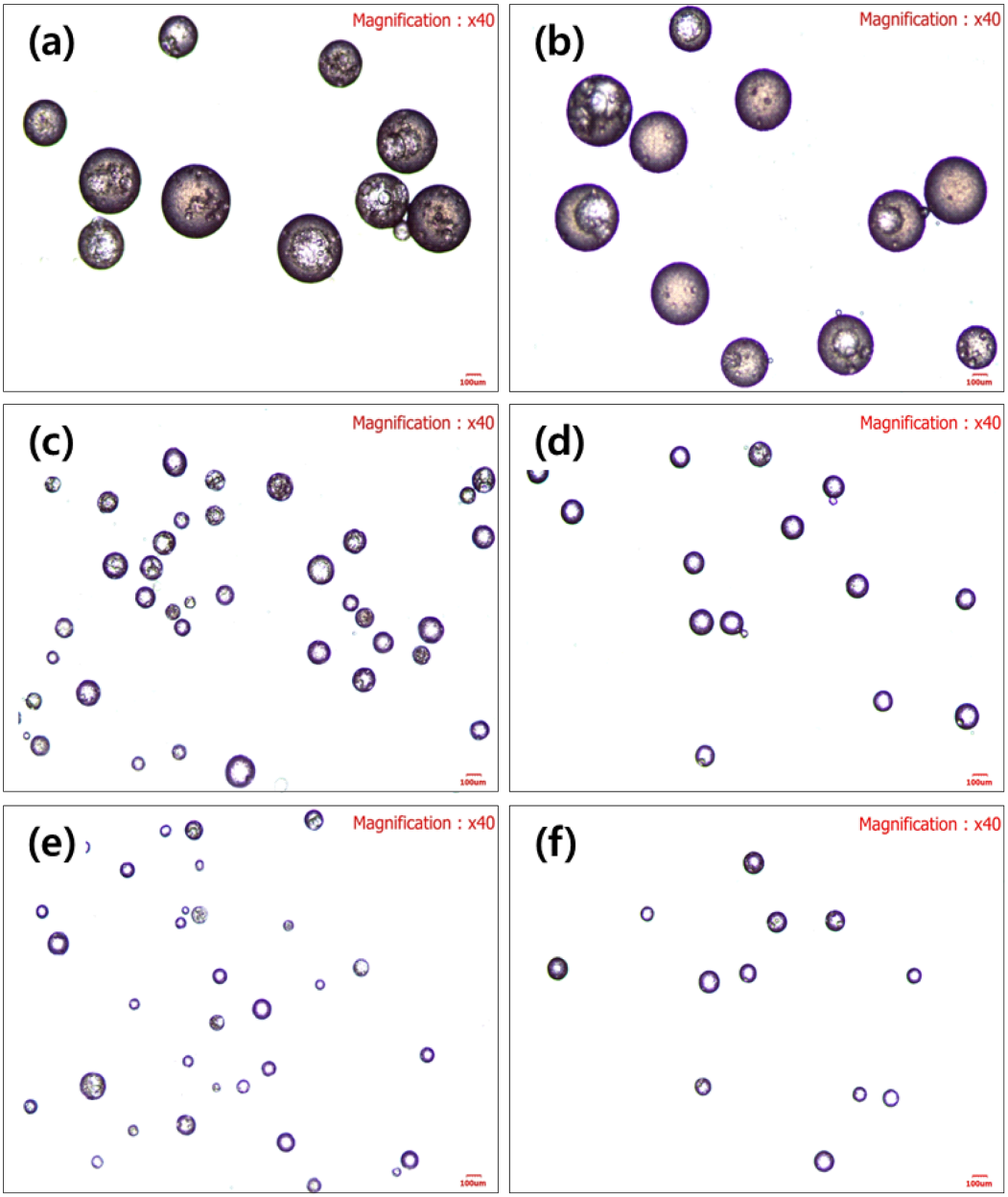


Fig. 8. Optical microscopy images of PLLA microemulsions prepared with different solvents in Table 1; (a) S1, (b) S11, (c) S3, (d) S12, (e) S10 and (f) S13.

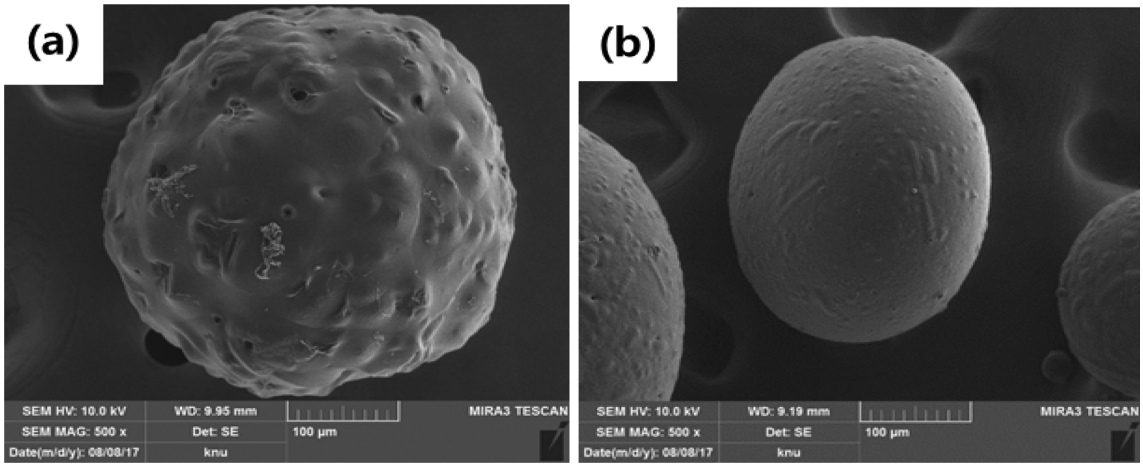


Fig. 9. SEM images of PLLA microspheres prepared with different solvents in Table 1; (a) S1 and (b) S11.

한편 Fig. 8(e)와 (f)는 PVA 수용액 1 wt%, 첨가 부피 10 mL, 교반 속도 1,500 rpm의 조건에서 dichloromethane과 chloroform을 각각 유기용매로 사용하여 제조된 마이크로에멀젼(Table 1의 S10, S13)의 광학현미경 사진으로 각각 110 (±18) μm와 130 (±20) μm의 평균 입경을 보여, 유기용매의 종류 변화는 마이크로에멀젼의 평균 입경에 큰 영향을 미치지 않음을 알 수 있었다.

Fig. 9는 위의 제조조건에서 dichloromethane과 chloroform을 유기용매로 사용하여 제조된 마이크로스피어의 표면을 관찰한 SEM 사진이다. 두 용매를 사용하였을 경우 모두 구 형태의 마이크로스피어가 형성된 것을 확인할 수 있었다. 그러나 마이크로스피어의 표면을 관찰 시 dichloromethane을 사용한 경우에는 구의 형상을 보이지만, 표면이 울퉁불퉁하며 공극들을 볼 수 있었다. 표면에 이러한 공극이 생성되는 원인에 대해서는 명확하게 규명된 바가 없으나, 마이크로스피어가 생성될 때 내부에 있던 용매가 외부로 확산되면서 공극이 생성되거나 용매 증발 과정에서 발생하는 전단력에 의해 생기는 것으로 판단된다[12]. 반면에 chloroform을 사용하여 제조된 마이크로스피어의 경우 비교적 표면에 공극이 없는 깨끗한 형태의 구형 입자가 형성된 것을 확인할 수 있었다.

4. 결 론

Poly-L-lactic acid (PLLA)를 출발물질로 하여 용매증발법에 의해 마이크로스피어를 제조하였으며, 이 과정 중 유화제의 농도 및 첨가 부피, 교반 속도, 유기용매의 종류 등의 제조 변수가 제조된 마이크로스피어의 형상과 크기에 미치는 영향을 관찰하여 다음과 같은 결론을 도출하였다.

(1) PVA 수용액의 농도가 1~5 wt%로 증가함에 따라 형성된 마이크로에멀젼의 평균 입경이 370 (±34) μm에서 160 (±17) μm으로 감소하다가 7 wt%의 농도에서는 다시 240 (±20) μm로 증가하는 것을 관찰하였다. 이는 PVA 수용액의 과도한 농도 이상에서는 유화제가 서로 응집이 일어나 안정화제로의 역할을 충분히 못해 입경이 커졌기 때문으로 판단된다.

(2) PVA의 첨가 부피가 10~50 mL로 증가할수록 형성된 마이크로에멀젼의 평균 입경은 370 (±34) μm에서 220 (±32) μm으로 감소하였다. 이는 PVA의 첨가 부피가 증가할수록 전체 용액 내의 PVA의 농도가 증가하므로 마이크로에멀젼의 안정성이 증가하고, 분산성이 좋아져 입자의 크기가 감소되는 것으로 판단된다.

(3) 교반속도가 500 rpm에서 1,500 rpm으로 증가할수록 형성된 마이크로에멀젼의 평균 입경이 370 (±34) μm에서 110 (±18) μm으로 크게 감소되어, 여러 제조 변수 중 평균 입경에 가장 큰 영향을 미치는 것을 알 수 있었다. 또한 교반속도가 증가할수록 더욱 균일한 크기의 입자들이 생성되었다.

(4) 유기용매로서 dichloromethane과 chloroform을 사용하였을 때 두 경우 모두 구형의 마이크로에멀젼이 형성되었으며, 평균 입경은 큰 차이를 보이지 않았다. 한편 SEM 관찰 결과 dichloromethane을 사용한 경우 표면이 울퉁불퉁하며 공극들을 볼 수 있었으나 chloroform을 사용한 경우 표면에 공극이 없는 깨끗한 형태의 구형 입자가 얻어졌다.

References

1. Saralidze, K., Koole, L. H. and Knetsch, M. L., "Polymeric Microspheres for Medical Applicatinos," *Materials*, **3**(6), 3537(2010).
2. Sansdrap, P. and Moës, A. J., "Influence of Manufacturing Parameters on the Size Characteristics and the Release Profiles of Nifedipine from Poly (D,L-Lactide-co-Glycolide) Microspheres," *International Journal of Pharmaceutics*, **98**(1-3), 157(1993).
3. Park, J. K., Lee, D. H., Lee, C. I., Kang, K. C., Pyo, H. B. and Shin, J. S., "Preparation of Chitosan Microcapsules Containing Rosmarinic Acid," *Adhesion and Interface*, **10**(1), 11(2009).
4. Kwak, S. H., Hwang, S. J. and Lee, B. C., "Preparation and Evaluation of Bupivacaine Microspheres by a Solvent Evaporation Method," *Yakhak Hoeji*, **44**(6), 511(2000).
5. Bodmeier, R. and Chen, H., "Preparation of Biodegradable Polylactide Microparticles Using a Spray-Drying Techniques," *J. Pharm. Pharmacol*, **40**, 754(1988).
6. Brooks, B. W. and Richmond, H. N., "Dynamics of Liquid-Liquid Phase Inversion Using Non-Ionic Surfactants," *Colloids and Surfaces*, **58**(1-2), 131(1991).
7. Lee, M. H., Kim, K. J. and Eom, T. J., "Preparation of Emulsion from Biodegradable Polymer (I)-Preparation of PLA and PBS Emulsions," *Journal of Korea Technical Association of The Pulp and Paper Industry*, **44**(6), 28(2012).
8. Chaiyasat, P., Chaiyasat, A., Teeka, P., Noppalit, S. and Srinorachun, U., "Preparation of Poly(L-Lactide) Microencapsulated Vitamin E," *Energy Procedia*, **34**, 656(2013).
9. Park, S. J., Kim, S. H., Lee, J. R., Lee, H. B. and Hong, S. K., "Preparation and Characterization of Biodegradable Poly(Epsilon-Caprolactone)-Poly(Ethylene Oxide) Microcapsules Containing Erythromycin," *Polymer*, **27**, 449(2003).
10. Kemala, T., Budianto, E. and Soegiyono, B., "Preparation and Characterization of Microspheres Based on Blend of Poly(Lactic Acid) and Poly(ε-Caprolactone) with Poly(Vinyl Alcohol) as Emulsifier," *Arabian Journal of Chemistry*, **5**(1), 103(2012).
11. Park, S. J. and Seok, S. J., "Release Behaviors of Poly(ε-Caprolactone)/Poly(Ethyleneimine) Microcapsules Containing Fragrant Oil," *Korean Chemical Engineering Research*, **43**(4), 482(2005).
12. Hong, Y., Gao, C., Shi, Y. and Shen, J., "Preparation of Porous Polylactide Microspheres by Emulsion-Solvent Evaporation Based on Solution Induced Phase Separation," *Polymers for Advanced Technologies*, **16**(8), 622(2005).