

비이온성 미셀용액과 수중유형 마이크로에멀전계의 특성 및 수단 IV의 가용화

지용길* · 황성주 · 장은옥 · 현중목

충남대학교 약학대학

(Received July 21, 1995)

Characteristics of Non-ionic Micellar and O/W Microemulsion Systems and Solubilization of Sudan IV

Ung Kil Jee*, Sung-Joo Hwang, Eun Ok Chang and Jong Mok Hyun

College of Pharmacy, Chungnam National University, Taejon 305-764, Korea

Abstract—The O/W microemulsion systems were made from 2 or 4% (w/w) oil (soybean oil, olive oil or isopropyl myristate) and 10, 15 or 20% (w/w) Brij 96. They were compared with micellar solution of equivalent surfactant concentration in terms of physicochemical properties, and the solubilization of sudan IV. They were characterized by dynamic light scattering, stability, surface tension, viscosity and rheogram. The mean diameters of O/W microemulsion systems were 10~15 nm, and those of Brij 96 micellar solutions were 18~19 nm. Both of them were monodisperse systems. The O/W microemulsion systems showed Newtonian flow and their apparent viscosities were lower than those of micellar solutions. The surface tensions of O/W microemulsion systems were increased or decreased depending on the types of oil used, when compared with those of micellar solutions. The O/W microemulsion systems were very stable, and did not show any flocculation or aggregation. Their mean diameters were not changed after three months. But oxidation was observed in microemulsions without nitrogen gas at high temperature. There was a significant improvement in the sudan IV solubilization in microemulsion compared with that in the micellar solution containing equivalent concentration of surfactant. The size distribution and mean diameters of O/W microemulsions were not changed when sudan IV was solubilized.

Keywords □ O/W Microemulsion, Micellar solution, Sudan IV, Brij 96, Dynamic light scattering, Apparent viscosity, Surface tension, Solubilization, Stability.

약물의 효율성을 증가시키기 위한 목적으로 새로운 약물송달계의 설계와 개발이 약제학적 연구로서 진행되고 있다. 마이크로에멀전은 입자크기가 매우 작고 열역학적으로 안정하며 제조하기 쉽고 여과에 의해 멸균될 수 있다는 등의 장점을 가지고 있어 약물송달계와 향장품 등에서도 많은 관심이 모아지고 있다.¹⁻⁴⁾ Halbert 등⁵⁾은 지용성 항종양제를 마이크로에멀전에 가용화시키는 것을 연구하였고, Jayakrishnan 등⁶⁾은 상품화된 계면활성제인 Arlacel 186과 Brij 35를 사용하여 히드

로코르티손의 가용화에 관하여 연구하였으며 그 외에도 국소적용 수송체로서 마이크로에멀전을 이용한 연구가 보고되었다.⁷⁻⁹⁾ 그리고 β -차단제를 마이크로에멀전으로 하여 경피흡수체형으로 투여하였을 때의 약물동력학적 연구도 발표되었다.¹⁰⁾ 한편, 난용성 약물을 가용화시키는 계로 미셀을 사용하는 것은 오래 전부터 연구되어 왔으며¹¹⁻¹³⁾ 최근에 마이크로에멀전을 이용하여 난용성 약물을 가용화하고 이를 미셀용액과 비교한 연구가 보고되고 있다.^{14,15)} 이 연구에서는 이들의 보고를 바탕으로 비이온성 미셀용액과 3종의 오일로 만든 각각의 수중유형 마이크로에멀전계의 특성을 비교하기 위해 동적 광산란법을 이용하여 입도분포를 측정하였고 이들 계의

* 본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로

(전화) 042-821-5934 (팩스) 042-821-5903

점도와 유동곡선을 작성하였으며 표면장력과 안정성을 측정하였다. 그리고 불용성 약물의 모델약물로 소수성 색소인 수단 IV를 사용하여 미셀용액과 수중유형 마이크로에멀전계에서의 가용화 정도를 비교하여 난용성 약물의 가용화제로서 수중유형 마이크로에멀전계의 응용성을 검토하고자 하였다.

실험방법

시약 및 기기 - 대두유, 미리스틸산이소프로필(isopropyl myristate, 이하 IPM으로 약함), 플라옥시에칠렌 10 올레일에틸(polyoxyethylene 10 oleyl ether, 이하 Brij 96이라 함), 수단 IV는 미국 Sigma사의 것을, 올리브유는 일본 Junsei사의 것을 사용하였으며 그 외의 시약은 특급 또는 일급을 사용하였다. 기기로는 초원심분리기(Z 229, B. Hermle GmbH & Co., Germany), Life tester (Freund Industrial Co. Ltd., Japan), 자외/가시부 분광광도계(Uvikon 960, Kontron Instruments Co., Switzerland)를 사용하였다. 광산란 장치는 He-Ne 레이저(Model 127, Lexel Laser, Inc., USA), BI 200 SH Goniometer, BI-8000 AT digital correlator (Brookhaven Instruments Co., USA) 그리고 항온순환기(Circulator, Neslab RTE-100, USA)로 구성된 것을 사용하였다. 점도측정은 회전 점도계인 독일 Haake사의 Rotovisco를 사용하였다. 표면장력의 측정은 Du Nouy ring tensiometer (K6, Krüss GmbH, Germany)를 사용하였다.

수중형 마이크로에멀전계의 제조 및 부분 상평형도 - 각각 해당하는 원료를 칭량하여 70°C에서 자석교반기로 교반하면서 5분간 가열하여 제조하였다. 유상으로는 대두유와 IPM을 각각 사용하였고 계면활성제로는 비이온성인 Brij 96을 사용하였다. 유상, Brij 96 및 이차 증류수를 여러 비율로 혼합한 시료를 만들어 적어도 1개월 동안 실온에서 안정한 3성분 수중유형 마이크로에멀전이 존재하는 조성을 결정하여 부분 상평형도를 작성하였다. 작성한 부분 상평형도에 의하여 유상, 계면활성제의 비율을 정하여 시료를 제조하였다. 유상은 대두유, IPM과 올리브유를 선택하였고 유상의 비율은 2% 및 4% (w/w)로 하였으며 계면활성제(Brij 96)의 비율은 10, 15 및 20% w/w로 정하였다. 미셀용액도 같은 양의 Brij 96을 사용하여 위와 같은 방법으로 만들었다.

입도분포 측정 - 광산란 장치를 이용하여 동적 광산

란법으로 측정하였다.¹⁶⁾ 광원으로는 He-Ne 레이저를 사용하였고 파장은 632.8 nm, 산란각도는 90°, 시료의 온도는 25°C로 일정하게 유지시켰다. 시료는 불순물을 제거하기 위해 측정 전에 0.45 μm millipore filter로 여과하였으며 count rate를 적정 범위 내에 있도록 하기 위해 이차 증류수로 10배 희석하여 사용하였다.

유동학적 성질 측정 - 회전 점도계인 Rotovisco를 사용하여 25°C에서 측정하였다. 측정 cell (cup과 중심 원통으로 구성)은 1~10⁴ mPa·s의 비교적 낮은 점도를 측정할 수 있는 NV type을 사용하였고 시료의 양은 inner cylinder의 위쪽 표면에 조금 퍼질 수 있는 분량인 10 ml를 사용하였다.

표면장력의 측정 - 표면장력의 측정은 환분리법을 응용하고 있는 Du Nouy ring tensiometer를 사용하여 측정하였으며 보정계수는 이차 증류수로 보정하여 얻었다. 21°C에서 이차 증류수에 대한 표면장력의 실제값은 72.0 mN/m이었고 이론값은 72.4 mN/m이다. 보정계수(F)는 이론값에 대해 실험값으로 나눈값에 해당하므로 0.9945였으며 표면장력은 측정된 값에 이 보정계수를 곱하여 산출하였다.

안정성 측정 - 제조 후 3개월 동안 상온에서 밀봉하여 보관한 미셀용액과 마이크로에멀전에 대하여 동적 광산란법으로 입도 및 평균직경을 측정하여 입도분포에 의해 안정성을 측정하였다. 그리고 온도에 의한 안정성은 산화된 정도를 검토하였는데 4% (w/w)의 유상(대두유, 올리브유 또는 IPM), 15% (w/w)의 Brij 96을 함유하는 마이크로에멀전 10 g을 칭량하여 각각을 30 ml 바이알에 넣고 일부는 산화여부를 검토하기 위해 질소를 충전하였다. 이 시료를 각각 25, 35 및 45°C로 조절된 항온기에 넣어서 보관하였다. 30일 후 육안으로 분리여부를 관찰하였고 자외/가시부 분광광도계로 scanning하여 변화 여부를 관찰하였으며 이 관찰을 통해 280~320 nm 사이의 면적을 계산함으로써 산화된 정도를 상대적으로 비교하였다.

수단 IV의 가용화 실험 - 각각의 미셀용액과 마이크로에멀전계에 대한 수단 IV의 가용화 정도는 일정과량의 수단 IV를 넣어 측정하였다. 즉 30 ml 용량의 바이알에 각각의 시료 10 ml를 넣은 후 일정과량(20 mg)의 수단 IV를 넣고 25°C, 150 rpm의 항온조에 8일간 놓아 평형에 도달하게 하였다. 가용화 되지 않은 수단 IV를 제거하기 위해 25°C, 5000 rpm에서 1시간 동안 원심분리하고 0.22 μm millipore filter로 여과하였다.

이 여액을 이차 증류수로 적당히 희석하여 자외/가시부 분광광도계를 사용해 530 nm의 파장에서 흡광도를 측정하여 검량선식으로부터 가용화 정도를 계산하였다.

수단 IV가 가용화된 마이크로에멀전의 입도분포 측정 - 2 또는 4% w/w의 유상과 15% w/w의 Brij 96을 함유하는 마이크로에멀전에 수단 IV를 각각 100, 500 또는 2000 µg/ml의 농도로 정확히 칭량하여 넣고 3시간 동안 초음파처리하여 수단 IV를 가용화시킨 후 가용화되지 않은 수단 IV를 제거하기 위해 초고속 원심분리기로 원심분리한 후 0.22 µm millipore filter로 여과하였다. 이 여액을 10배 희석하여 동적 광산란법에 의해 입도 및 평균직경을 측정하였다.

결과 및 고찰

수중유형 마이크로에멀전계의 부분 상평형도 - 오일 (대두유, IPM), 비이온성 계면활성제(Brij 96) 그리고 물로 구성된 부분 상평형도를 작성하였으며 이를 Fig. 1에 나타내었다. 이 상평형도에 나타난 수중유형 마이크로에멀전 영역은 투명한 유동상으로 1개월 동안 실온에서 방치하였을 때 그 상태를 그대로 유지하는 것이었

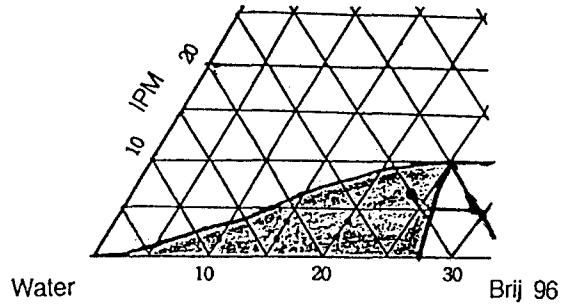
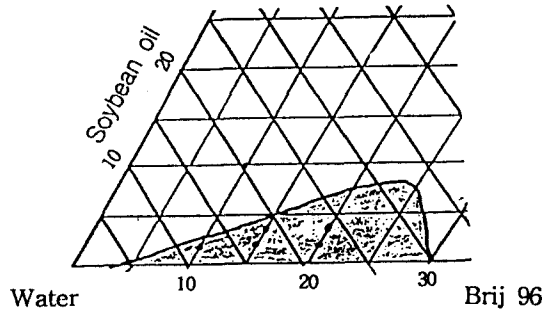


Fig. 1 - Phase diagram showing area of existence of O/W microemulsion systems for soybean oil/Brij 96/water and IPM/Brij 96/water systems.

Table I - Size distribution and mean diameter of Brij 96 micellar solution system and O/W microemulsion systems

Systems/ Concentration(%, w/w)	Size distribution (nm)	Mean diameter (nm)*
Brij 96 micellar solution system		
Brij 96		
10	14~26	18.6±0.26
15	14~25	18.7±0.55
20	14~25	19.1±0.29
Microemulsion Systems		
Soybean - Brij 96		
2-10	10~15	13.1±0.24
2-15	8~15	11.3±0.29
2-20	9~13	11.2±0.52
4-15	12~20	14.1±0.16
4-20	10~16	13.1±0.13
Olive oil-Brij 96		
2-10	10~16	13.0±0.33
2-15	10~15	11.3±0.27
2-20	8~14	10.6±0.26
4-15	10~20	14.5±0.22
4-20	8~16	12.5±0.37
IPM-Brij 96		
2-10	9~17	12.6±0.33
2-15	8~15	10.5±0.23
2-20	6~19	10.2±0.17
4-15	10~18	13.2±0.20
4-20	9~17	12.1±0.22

* Data are given as mean±standard deviation.

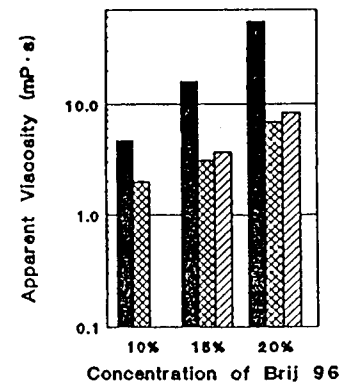
다. 이 상평형도로부터 오일의 양은 2%와 4% (w/w), Brij 96의 양은 10, 15 및 20% (w/w)를 각각 함유하도록 만든 각 수중유형 마이크로에멀전계를 실험을 위한 시료로서 선택하였다. 이를 선택한 이유는 첫번째는 만든 시료가 수중유형 마이크로에멀전 영역 내에 있는 것을 확실히 하고자 하였고, 두 번째는 계면활성제 농도를 다양하게 하여 미셀용액과 수중유형 마이크로에멀전계를 비교하고자 하였으며 세 번째로는 오일 양의 변화에 따른 수중유형 마이크로에멀전계의 차이를 비교하기 위해서였다. 또한 오일로 대두유와 IPM외에 올리브유를 더 선택하였는데 이는 Brij 96의 소수성기가 올레일 에틸(oleyl ether)인데 착안하여 올레인산의 mixed glycerides를 다량(83.5%) 함유하는 올리브유가 수중유형 마이크로에멀전을 비교적 잘 형성할 것으로 예상했기 때문이다. 유상을 올리브유로 하여 위의 함량대로 수중유형 마이크로에멀전을 만들었을 때 이것 또한 1개월 이상 상온에서 안정한 상태를 유지하였다.

입도분포 측정 - 미셀용액과 마이크로에멀전은 모두 단분산계(monodisperse system)를 이루고 있었다. Table I에서 보는 바와 같이, 미셀용액의 평균직경은 18~19 nm로 Brij 96의 농도에 영향을 받지 않았으며, 마이크로에멀전의 평균직경은 10~15 nm로 미셀용액보다 작은 수치를 나타내었다. 마이크로에멀전이 미셀용액보다 더 작은 이유는 비이온성 계면활성제인 Brij 96의 다음과 같은 특성에 의한 것이라 생각된다. 일반적으로 비이온성 계면활성제는 미셀을 비교적 크게 형성하는 성질이 있는데¹⁷⁾, 특히 Brij 96 미셀용액은 비교적 큰 친수성기인 polyoxyethylene chain이 소수성기인 탄화수소기를 둘러싸고 있다. 이 polyoxyethylene 기는 core로부터 떨어져 있을 때는 수화된 형태로 존재하며 탄화수소 core에 가까운 것은 순수한 polyoxyethylene oxide 형태로 존재한다.¹⁸⁾ 그러므로 마이크로에멀전 소적은 내부에 오일이 존재하기 때문에

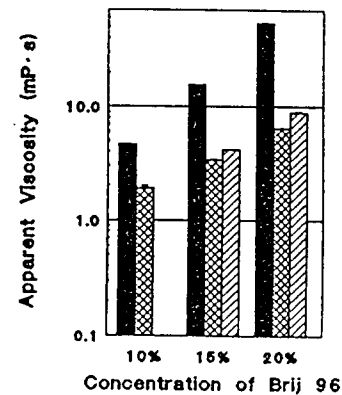
Table II— Apparent viscosity of substances at constant shear rate 500 s^{-1} (25°C, n=5)

Substance	Apparent viscosity (mPa·s)*
Soybean oil	49.19 ± 0.056
Olive oil	62.58 ± 0.064
Isopropyl myristate	5.25 ± 0.033
Brij 96	102.16 ± 0.084
Water	0.996 ± 0.024

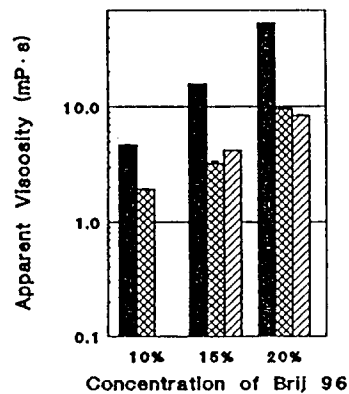
* Data are given as mean ± standard deviation.



(a)



(b)



(c)

Fig. 2 Apparent viscosity of micellar solutions and O/W microemulsion systems at 25°C (a)-Soybean oil microemulsions (b)-Olive oil microemulsions (c)-IPM microemulsions.

Key ■: micellar solution
 ▨: 2% w/w oil microemulsion
 ▧: 4% w/w oil microemulsion

polyoxyethylene 기를 끌어당겨 순수한 polyoxyethylene oxide가 증가하고 상대적으로 수화된 형태가 감소하게 됨으로서 크기가 작아지는 것으로 생각된다. 그리고 마이크로에멀전은 계면활성제에 대한 오일의 비율이 커질수록 소적의 평균직경이 커지는 경향을 보였다. 이러한 결과는 3종의 오일로 만든 각각의 마이크로에멀전이 모두 같았다. 마이크로에멀전계의 소적은 오일이 존재함으로써 polyoxyethylene 기의 수화된 형태가 감소하여 그 크기가 미셀에 비해 작아지지만 오일이 내부에서 차지하는 부피가 있으므로 계면활성제에 대한 오일의 비율이 커질수록 크기가 커지는 것이라 생각된다. 오일 종류에 따른 마이크로에멀전의 전반적인 소적의 크기는 대두유와 올리브유로 만든 마이크로에멀전은 비슷하였으나 IPM으로 만든 마이크로에멀전은 약간 작은 경향을 나타내었다. 이는 오일의 자체의 크기에 영향을 받는 것이라 생각된다.

겉보기 점도 - 측정할 때의 조건에 따라 변화므로 25°C에서 전단속도를 500 s⁻¹로 하였을 때의 전단응력 값을 측정하여 겉보기 점도로 나타내었다. 사용한 원료물질에 대해 측정된 겉보기 점도 값을 Table II에 나타내었다. 미셀용액과 마이크로에멀전에 대해 측정된 겉보기 점도를 비교한 것을 Fig. 2에 나타내었다. 마이크로에멀전의 겉보기 점도 값은 1.89~9.52 mPa·s 이었으며 미셀용액의 겉보기 점도 값은 4.64~54.32 mPa·s 로 마이크로에멀전의 겉보기 점도가 미셀용액에 비하여 매우 낮았다. 그리고 미셀용액과 마이크로에멀전은 모두

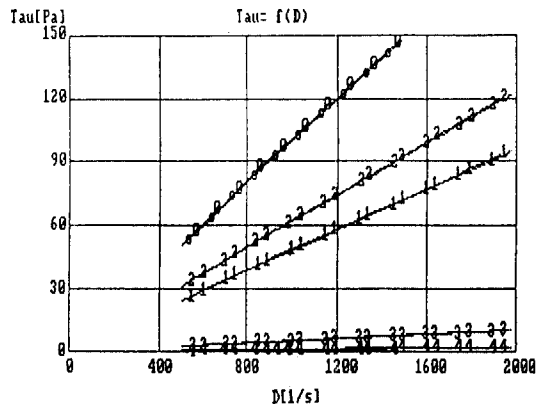


Fig. 3 - Rheograms of several materials at 25°C.
 Key 0: Brij 96 A=1.22E-01 B=0.97 R²=1.00
 1: Soybean oil A=5.54E-02 B=0.98 R²=1.00
 2: Olive oil A=6.76E-02 B=0.99 R²=1.00
 3: IPM A=6.01E-03 B=0.98 R²=1.00
 4: Water A=1.44E-03 B=0.96 R²=1.00

Brij 96의 양이 증가함에 따라 겉보기 점도가 증가하였다. 마이크로에멀전에서 사용한 오일 자체의 겉보기 점도는 서로 차이가 있었으나 마이크로에멀전을 형성하였을 때는 오일의 점도에 관계없이 모두 비슷한 값을 보였으며 오일의 양이 증가할수록 겉보기 점도가 대체적으로 커졌다.

유동곡선 - 각 원료물질에 대한 유동곡선(전단속도-전단응력 곡선)은 모두 뉴턴 흐름을 하고 있었으며 이는 Fig. 3에 나타내었다. 미셀용액과 수중유형 마이

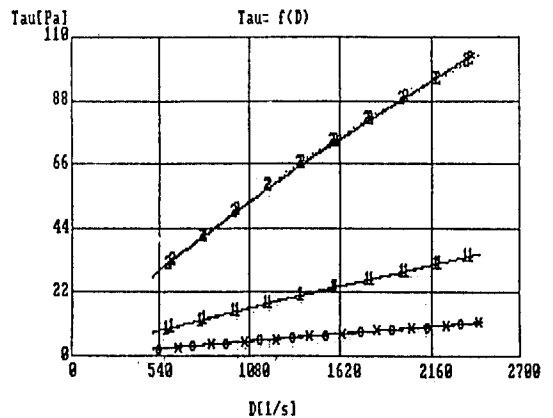


Fig. 4 - Rheograms of micellar solutions at 25°C.
 Key - X - 0: 10% Brij 96 A=5.16E-03 B=0.99 R²=1.00
 1: 15% A=9.39E-01 B=0.94 R²=1.00
 2: 20% A=1.53E-01 B=0.84 R²=1.00

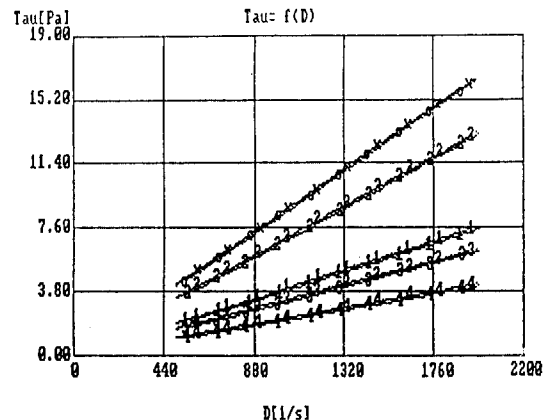


Fig. 5 - Rheograms of O/W microemulsion systems for soybean/Brij 96/water systems at 25°C.
 Key - X - 0: 4%-20% A=3.55E-03 B=0.99 R²=1.00 (Soybean oil-Brij 96)
 1: 4%-15% A=3.55E-03 B=1.01 R²=1.00
 2: 2%-20% A=8.07E-03 B=0.98 R²=1.00
 3: 2%-15% A=3.27E-03 B=1.00 R²=1.00
 4: 2%-10% A=2.01E-03 B=1.01 R²=1.00

크로에멜전계에 대한 유동곡선은 Fig. 4와 5에 나타내었으며 Ostwald model인 식 (1)에 적용하여 평가한 B값을 Table III에 나타내었다.

$$\tau = A \cdot D^B \quad (1)$$

여기에서 τ 는 전단응력, D는 전단속도, A는 점도 [Pa s], B는 흐름지수(flow exponent)를 나타낸다.

미셀용액은 농도가 진해짐에 따라 B값이 1보다 작아지는 즉 유사소성의 경향을 나타내었다. 마이크로에멀전계의 유동성은 B값이 0.97~1.02로 뉴우튼 계의 흐름을 나타내었으며 Brij 96의 농도가 진해짐에 따라 오일 양이 증가함에 따라 다소 B값이 1보다 작아지는 경향을 나타냈으나 큰 변화는 없었다.

표면 장력 - 각 원료물질에 대해 21°C에서 측정된 표면장력을 Table IV에 나타내었다. 각 오일의 표면장력은 대두유>올리브유 > IPM의 순이었다. 같은 온도에서 미셀용액과 마이크로에멀전에 대해 측정된 표면장력에 대한 값을 Table V에 나타내었다. 미셀용액에서 Brij 96의 농도는 cmc를 훨씬 넘는 농도이므로 표면장력은 거의 일정하였으나 농도가 증가함에 따라 미세하게 증가하였다. 마이크로에멀전의 표면장력을 미셀용액과 비교하였을 때 각 오일의 표면장력에 의존하여 증감

하였음을 볼 수 있다. 그리고 마이크로에멀전의 농도비율을 오일과 계면활성제의 중량% 분율로 나타내었을 때 대두유 또는 올리브유로 만든 마이크로에멀전의 표면장력은 오일의 분율이 커질수록 즉 4 : 15 > 4 : 20 = 2 : 10 > 2 : 15 > 2 : 20의 순으로 커졌으며 IPM으로 만든 마이크로에멀전은 반대의 경향을 나타내었는데 즉 2 : 20 > 2 : 15 > 2 : 10 > 4 : 20 > 4 : 15의 순이었다.

입도분포에 의한 미셀용액 및 마이크로에멀전의 안정성 - 미셀용액과 마이크로에멀전을 제조한 후 상온에서 밀봉하여 3개월 동안 보관하여 육안으로 관찰하였을 때 이는 모두 투명하고 유동성이 있는 안정한 상태를 유지하고 있었다. 이들 시료에 대해 동적 광산란으로 입도 및 평균직경을 측정하여 안정성을 확인하였으며 이에 대한 결과를 Table VI에 나타내었다. 미셀용액과 마이크로에멀전은 모두 단일분산의 형태를 하고 있었으

Table IV - Surface tension of substances at 21°C (n=5)

Substance	Surface tension (mN/m)*
Soybean oil	34.78±0.045
Olive oil	34.22±0.045
Isopropyl myristate	30.20±0.141
Brij 96	35.10±0.000
Water	72.40±0.071

* Data are given as mean±standard deviation.

Table III - Flow exponent(B) of micellar solutions and oil-in-water microemulsion systems

Micellar solution		O/W microemulsion system			
Brij 96 (% w/w)	B	Oil-Brij 96 (% w/w)	Soybean oil	Olive oil	IPM
10	0.99	2-10	1.01	1.03	1.02
15	0.94	2-15	1.00	1.02	1.01
20	0.84	2-20	0.98	1.00	0.98
		4-15	1.01	1.02	1.00
		4-20	0.98	0.97	0.98

Table V - Surface tension of the micellar solutions and microemulsion systems at 25°C (n=5)

Micellar solutions		O/W microemulsion systems (mN/m)*			
Brij 96 (% w/w)	Value (mN/m)	Oil-Brij 96 (% w/w)	Soybean oil	Olive oil	IPM
10	32.33±0.084	2-10	35.42±0.010	34.42±0.045	30.84±0.090
15	32.46±0.055	2-15	34.98±0.045	33.70±0.010	31.34±0.055
20	32.48±0.084	2-20	34.70±0.009	33.44±0.055	31.54±0.090
		4-15	36.06±0.055**	34.54±0.055**	31.20±0.010**
		4-20	35.68±0.045**	33.92±0.020**	31.28±0.048**

Data are given as mean±standard deviation.

* Significantly different (P<0.01) from micellar solutions at the same concentration of surfactant.

** Significantly different (P<0.01) from 2% (W/W) oil microemulsion systems at the same composition.

The surface tensions of microemulsion systems showed a significant difference (P<0.01) at the same composition.

Table VI—Size distribution and mean diameter of Brij 96 micellar solutions and O/W microemulsion systems after 3 months

Systems/ Concentration(% w/w)	Size distribution(nm)	Mean diameter(nm)*	RMS (rate mean square)
Brij 96 micellar solution system			
Brij 96			
10	14~26	17.8±0.24	4.86E-4
15	14~28	18.4±0.41	1.18E-3
20	13~20	19.1±0.25	6.34E-4
Microemulsion system			
Soybean oil-Brij 96			
2-10	10~18	13.3±0.35	1.22E-3
2-15	6~22	12.5±0.29	1.03E-3
2-20	9~14	11.1±0.32	1.27E-3
4-15	11~21	14.7±0.20	4.81E-4
4-20	8~20	13.1±0.14	7.23E-4
Olive oil-Brij 96			
2-10	8~20	13.5±0.27	1.66E-3
2-15	8~19	12.4±0.33	1.43E-4
2-20	7~13	10.1±0.25	1.47E-3
4-15	11~19	14.4±0.24	9.95E-4
4-20	10~18	13.0±0.20	7.91E-4
IPM-Brij 96			
2-10	9~17	12.6±0.16	5.09E-4
2-15	8~15	10.6±0.18	7.11E-4
2-20	7~13	10.8±0.36	1.57E-3
4-15	9~18	13.3±0.20	4.92E-4
4-20	10~15	12.3±0.35	1.63E-3

* Data are given as mean±standard deviation.

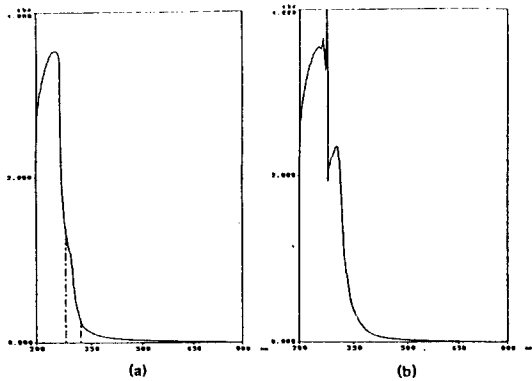


Fig. 6—UV scanning curve of O/W microemulsion systems for soybean oil/Brij 96/water systems [4% oil-15% (w/w) Brij 96].

- (a) 1 day at room temperature after preparation
- (b) 30 days at high temperature(45°C) after preparation

며 미셀의 크기분포는 13~30 nm, 평균직경은 18~19 nm였고 마이크로에멀전의 크기분포는 6~22 nm, 평균직경은 10~15 nm로 제조 1일 후 측정된 값과 차이

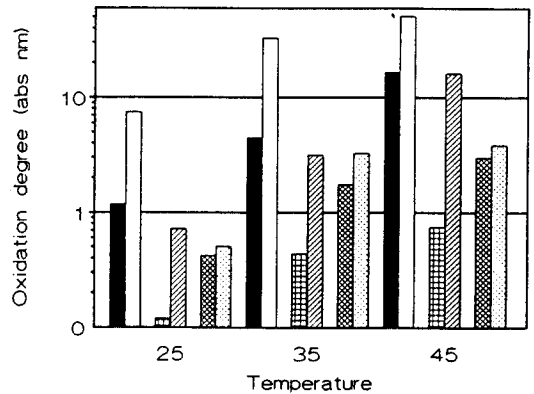


Fig. 7—Oxidation degree of N₂-filled oil-in-water microemulsion systems [4% oil-15% w/w Brij 96] at various temperatures after 30 days.

- Key - ■: 25°C, N₂-filled soybean oil microemulsion
- : 25°C, soybean oil microemulsion
- ▨: 35°C, N₂-filled olive oil microemulsions
- ▩: 35°C, olive oil microemulsion
- : 45°C, N₂-filled IPM microemulsion
- ▨: 45°C, IPM microemulsion

가 없었다. 이로부터 Brij 96 미셀용액과 마이크로에멀전은 상온에서 밀봉하여 보관할 때 안정한 상태로 유지

Table VII—Solubility(% w/v) of sudan IV in oily substances at 25°C (n=5)

Oily substance	Solubility (% W/V)
Soybean oil	0.226±0.022
Olive oil	0.264±0.009
Isopropyl myristate	0.213±0.026

Data are given as mean±standard deviation.

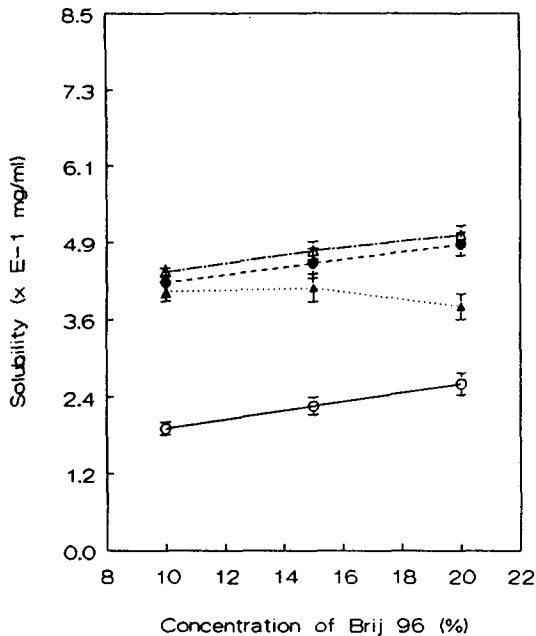


Fig. 8—Solubilization of sudan IV into micellar solutions and oil-in water microemulsion systems (2% w/w Oil).

Key—○—: micellar solution
 ●—: 2% w/w soybean oil microemulsion
 △—: 2% w/w olive oil microemulsion
 ▲—: 2% w/w IPM microemulsion

됨을 알 수 있었다.

수중유형 마이크로에멀전계의 온도에 따른 안정성

— 오일을 4% (w/w), Brij 96을 15% (w/w) 함유하는 3종 마이크로에멀전 각각에 대해 25, 35 및 45°C에서 온도별 안정성을 측정하였을 때 온도를 높이고 질소를 충전하지 않고 보관한 마이크로에멀전의 경우 투명한 상태로 존재하였으나 약간 황색을 나타내었는데 오일의 산화로 인한 것이라 생각된다. 이 시료들을 자외/가시부 분광광도계에 의해 scanning 한 결과 280~320 nm 사이에 새로운 피크가 발생하였음을 확인하였다 (Fig. 6). 이 결과를 바탕으로 280~320 nm 사이의 피크 면적을 측정함으로써 산화되는 정도를 정량화 하였

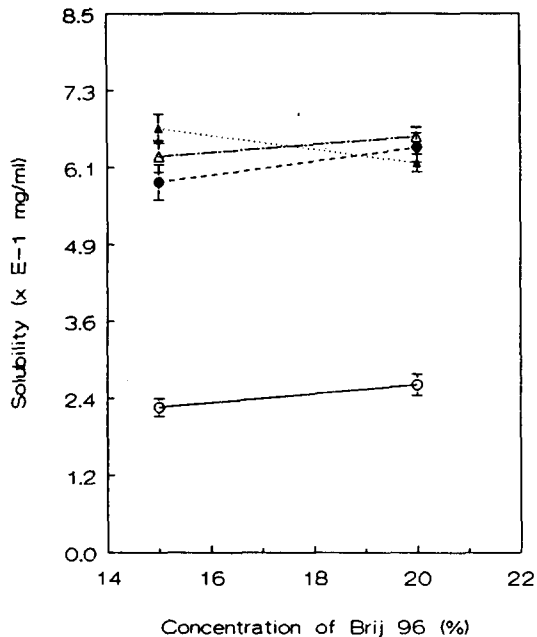


Fig. 9—Solubilization of sudan IV into micellar solutions and oil-in-water microemulsion systems (4% w/w Oil).

Key—○—: micellar solution
 ●—: 4% w/w soybean oil microemulsion
 △—: 4% w/w olive oil microemulsion
 ▲—: 4% w/w IPM microemulsion

다. 40일 후 25, 35 및 45°C에서 질소 충전유무의 시료에 대해 산화된 정도를 측정 한 값을 Fig. 7에 나타내었다. 온도가 증가함에 따라 그리고 질소를 충전하지 않았을 때 산화가 많이 되었으며 산화된 정도는 대두유 > 올리브유 > IPM의 순이었다. 대두유는 linoleic acid (49%), linolenic acid(11%), oleic acid(26%)의 triglycerides 형태로 되어있는데¹⁹⁾, 비교적 불포화기가 많은 linoleic과 linolenic acid로 인해 올리브유나 IPM보다 산화가 더 많이 된 것이라 생각된다. 올리브유는 oleic acid(83.5%), palmitic acid(9.4%), linoleic acid(4%)의 mixed glycerides 형태로¹⁹⁾ 대두유에 비해 불포화기가 더 적으므로 산화의 정도가 대두유보다 더 적은 것이라 생각되며 IPM도 불포화기가 대두유나 올리브유보다 더 적은 단일분자의 형태이므로 산화되는 정도가 가장 약한 것이라 생각된다.

수단 IV의 가용화

— 각 오일에 대한 수단 IV의 용해도를 Table VII에 나타내었다. 미셀용액과 수중유형 마이크로에멀전계에 수단 IV가 가용화 되는 정도를 Fig.

Table VIII— Size distributions and mean diameters of sudan IV-solubilized O/W microemulsion systems

Concentration (% w/w)	Mean diameter (nm)**	Addition conc. ($\mu\text{g/ml}$)	Incorporation level ($\mu\text{g/ml}$)	*Size distribution (nm)	*Mean diameter (nm)**
<u>Soybean oil-Brij 96</u>					
2-15	11.3 \pm 0.29	100	78.1	8~15	11.2 \pm 0.22
2-15		500	237.1	9~14	11.5 \pm 0.15
2-15		2000	297.6	9~16	12.1 \pm 0.24
4-15	14.1 \pm 0.16	100	77.2	11~19	15.0 \pm 0.09
4-15		500	234.8	11~18	14.8 \pm 0.21
4-15		2000	346.6	9~24	16.0 \pm 0.11
<u>Olive oil-Brij 96</u>					
2-15	11.3 \pm 0.27	100	61.2	9~14	11.8 \pm 0.18
2-15		500	221.4	9~14	11.4 \pm 0.16
2-15		2000	295.7	10~15	12.0 \pm 0.55
4-15	14.5 \pm 0.22	100	68.8	11~21	15.2 \pm 0.22
4-15		500	218.4	11~19	14.6 \pm 0.16
4-15		2000	442.5	9~23	15.9 \pm 0.21
<u>IPM-Brij 96</u>					
2-15	10.5 \pm 0.23	100	81.3	9~14	11.0 \pm 0.16
2-15		500	241.3	9~14	11.4 \pm 0.31
2-15		2000	235.1	8~13	11.3 \pm 0.36
4-15	13.2 \pm 0.20	100	75.8	10~18	13.3 \pm 0.43
4-15		500	213.6	11~18	14.5 \pm 0.17
4-15		2000	480.4	12~22	15.0 \pm 0.12

* Indicates the solubilization of sudan IV into microemulsions.

** Data are given as mean \pm standard deviation.

8 및 9에 나타내었다. 미셀용액은 계면활성제의 양이 증가함에 따라 수단 IV의 가용화 정도도 비례적으로 증가하였다. 마이크로에멀전은 같은 양의 계면활성제를 가지는 미셀용액과 비교하였을 때 가용화가 매우 크게 나타났다. 오일 양이 증가함에 따라 즉 2% 보다 4% (w/w)에서 수단 IV의 가용화가 크게 나타났다. 마이크로에멀전에 의한 수단 IV의 가용화 정도를 오일 종류에 따라 비교해 보면 대두유와 올리브유를 함유하는 마이크로에멀전에서는 계면활성제의 양이 증가함에 따라 수단 IV의 가용화가 증가하였으나 IPM을 함유하는 마이크로에멀전에서는 계면활성제의 양이 증가함에 따라 다소 감소하는 경향을 나타내었다. 그리고 2% (w/w)의 오일을 함유하는 마이크로에멀전에서는 각 오일 자체에 대한 수단 IV의 용해도(Table VII)가 큰 경우에 수단 IV의 가용화가 더 증가하는 양상을 나타내었다. 즉, 올리브유 > 대두유 > IPM의 순으로 마이크로에멀전에 대한 수단 IV의 가용화도 증가하는 양상을 나타내었다(Fig. 8). 그러나, 4% (w/w)의 오일을 함유하는 마이크로에멀전의 경우는 다른 양상을 나타내었다(Fig. 9). 즉, 다른 오일에 비해 수단 IV의 용해도가 떨어지는 IPM을 함유하는 마이크로에멀전의 경우 계면활성제의 농도가

15% (w/w)일 때 수단 IV의 가용화가 가장 컸으나, 20% (w/w)의 계면활성제에서는 수단 IV의 가용화가 가장 적게 나타났다. 이러한 대두유 또는 올리브유와 IPM을 함유하는 수중유형 마이크로에멀전계의 수단 IV에 대한 가용화 차이는 오일종류에 따라 마이크로에멀전 소적을 이루는 형태가 다르기 때문이라 생각된다.

수단 IV가 가용화된 마이크로에멀전의 입도분포

Table VIII에서 보는 바와 같이 마이크로에멀전에 수단 IV가 가용화된 양은 앞의 가용화 실험결과와 같은 양상으로 오일의 함량이 증가할수록 많아졌으며 첨가한 수단 IV의 양이 클수록 가용화된 양이 많아졌다. 그리고 수단 IV가 가용화된 마이크로에멀전의 입도 분포는 마이크로에멀전 자체의 입도에 비해 크게 변화하지 않았으나 첨가한 수단 IV의 농도가 커질수록 다소 커지는 경향을 보였다.

결론

1. Brij 96 미셀용액은 평균직경이 18~19 nm이고 O/W 마이크로에멀전계는 10~15 nm로 모두 단분산을 하고 있었으며 유상분자의 크기와 유상과 계면활성

제의 비율이 작을수록 입도 및 평균직경이 작아졌다.

2. O/W 마이크로에멀전계는 모두 뉴우튼 흐름을 하고 있었으며 미셀용액에 비해 점도가 매우 낮았고 표면장력은 첨가한 오일의 표면장력에 의존하여 증감됨을 알 수 있었다.

3. 동량의 계면활성제를 가지는 미셀용액에 비해 O/W 마이크로에멀전계에서 수단 IV의 가용화가 많이 되었으며 유상의 양이 증가할수록 유상에 대한 수단 IV의 용해도가 높을수록 유상분자의 크기가 작고 계면활성제에 대한 유상의 비율이 클수록 가용화가 증가함을 알 수 있었다.

4. O/W 마이크로에멀전은 매우 안정하여 3개월 후에도 입도 및 평균직경이 변화하지 않았으며 수단 IV를 가용화 시킨 후에도 입도 및 평균직경에는 큰 변화가 없었으나 온도가 높을수록 그리고 질소를 충전하지 않았을 때 산화가 많이 일어났다.

이처럼 O/W 마이크로에멀전계는 크기가 매우 작고 낮은 점도와 계면장력을 가지는 매우 안정한 제이고 동량의 계면활성제를 가지는 미셀용액에 비해 난용성물질의 가용화에 더 적합한 제제로 새로운 약물송달제로서 다방면으로 개발이 가능하리라 기대된다.

문 헌

- 1) Bhargava, H. N., Narurkar, A. and Lieb, L.M.: Using microemulsions for drug delivery. *Pharm. Technol.* March, 46 (1987).
- 2) Friberg, S.: Microemulsions and their potentials. *Chemtech.* **8**, 124 (1976).
- 3) Gallagher, K. F.: Microemulsion gels-A formulator's guide. *Happi*, February, 58 (1993).
- 4) Prince, L. M.: *Microemulsions-Theory and practice*, Academic Press, Inc., New York, p. 1 (1977).
- 5) Halbert, G. W., Stuart, J. B. and Florence, A. T.: The incorporation of lipid soluble antineoplastic agents into microemulsions protein-free analogues of low density lipoprotein. *Int. J. Pharm.* **21**, 219 (1984).
- 6) Jayakrishnan, A., Kalaiarasi, K. and Shah, D. O.: Microemulsions. Evolving technology for cosmetic applications. *J. Soc. Cosmec. Chem.* **34**, 335 (1983).
- 7) Gallarate, M., Gasco, M. R. and Trotta, M.: Influence of octanoic acid on membrane permeability of timolol from solutions and from o/w microemulsions. *Acta Pharm. Technol.* **34**, 102 (1988).
- 8) Osborne, D. W., Ward, A. J. I. and O'Neill, K. J.: Microemulsions as topical drug delivery vehicles. I. Characterization of a model system. *Drug Devel. Ind. Pharm.* **14**, 1203 (1988).
- 9) Osborne, D. W., Ward, A. J. I. and O'Neill, K. J.: Microemulsions as topical drug delivery vehicles: *In vitro* transdermal studies of a model hydrophilic drug. *J. Pharm. Pharmacol.* **43**, 451 (1991).
- 10) Kenkem, J., Ziegler, A. and Mller, B. W.: Investigations into the pharmacodynamic effects of dermally administered microemulsions containing β -blockers. *J. Pharm. Pharmacol.* **43**, 679 (1991).
- 11) Elworthy, P. H. and Lipscomb, F. J.: Solubilization of griseofulvin by nonionic surfactants. *J. Pharm. Pharmacol.* **20**, 817 (1968).
- 12) Swarbrick, J.: Solubilized systems in pharmacy. *J. Pharm. Sci.* **54**, 1229 (1965).
- 13) Ekwall, P., Mandell, L. and Fontell, C.: Solubilization in micelles and mesophases and the transition from normal to reversed structures. *Molecular Crystals and Liquid Crystals* **8**, 157 (1969).
- 14) Malcolmson, C. and Lawrence, M. J.: A comparison between nonionic micelles and microemulsions as a means of incorporating the poorly water soluble drug. *J. Pharm. Pharmacol.* **42**, (suppl.): 6P (1990).
- 15) Malcolmson, C. and Lawrence, M. J.: A comparison of the incorporation of model steroids into non-ionic micellar and microemulsion systems. *J. Pharm. Pharmacol.* **45**, 141 (1993).
- 16) Kim, M. S. and Lee, J. B.: *Measurement of molecular weight and size distribution*. Korean Research Institute of Standards and Science (1994).
- 17) Elworthy, P. H. and Patel, M. S.: Demonstration of maximum solubilization in a polyoxyethylene alkyl ether series of non-ionic surfactants. *J. Pharm. Pharmacol.* **34**, 43 (1982).
- 18) Schick, M. J.: *Nonionic surfactants-Physical*

Chemistry, Marcel Dekker, Inc., New York and
Basel, 109, 297 (1987).

19) *The Merck Index*, An encyclopedia of chemicals,

drugs, and biologicals. 11th Ed., Edited by Bu-
davari, Merck & Co., Inc., Rahway, N.J.,
(1989).