

Water/Oil/Water 다중유화의 안정성과 약물 방출: 외부 수상에 포함된 글루코즈에 의한 삼투압 조절 효과

유 영 태 · 임 은 정 · 김 태 윤 · 김 통 철

건국대학교 공과대학 공업화학과
(1996년 9월 2일 접수, 1997년 9월 8일 채택)

Stabilization and Drug Release of Water/Oil/Water Multiple Emulsions : Effect of Glucose in the Outer Aqueous Phase on Osmotic Pressure Reduction

Youngtai Yoo, Eun-Jung Lim, Tae-Yoon Kim, and Dong-Chul Kim

Dept. of Industrial Chemistry, College of Engineering, Kon-Kuk University, Seoul 143-701, Korea

(Received September 2, 1996, Accepted September 8, 1997)

요약 : $W_1/O/W_2$ 다중유화의 내부수상(W_1)에 전해질인 $MgSO_4$ 를 모델약물로 주입하여 안정성과 약물방출 거동을 혼미경관찰, 점도 및 전도도의 변화를 통해 관찰하였다. 내상에 약물을 도입함으로써 내부와 외부수상간의 삼투압차를 유발하여 다중유화계의 불안정성을 초래하였으며 이를 완화하기 위하여 외부수상(W_2)에 글루코즈를 첨가하여 효과를 살펴본 결과 글루코즈의 유효삼투압 당량이 내부에 포함된 약물의 삼투압 당량과 유사해짐에 따라 안정성이 향상되었을 뿐아니라 초기 약물방출 속도도 글루코즈 농도에 의해 조절할 수 있음을 발견하였다. 이는 삼투압차에 의한 수분 이동시 친수성 계면활성제를 동반하여 내부수상/오일상 계면을 파괴하는 것을 방지하기 때문으로 보인다. 또한 이와같은 현상은 오일상이 cetostearyl alcohol에 의하여 친수화되었을 때 뚜렷하게 나타났다.

Abstract : $W/O/W$ multiple emulsions were prepared comprising $MgSO_4$ in the inner aqueous phase as a model drug. The stability and drug release behavior of the multiple emulsions were studied using optical microscopy, viscometry and conductometry. Glucose was introduced in the outer aqueous phase to reduce the osmotic pressure gradient across the oil layer arising from the localization of drug molecules in the inner water phase. It was found that the presence of glucose was effective in stabilization of the multiple emulsions and in control of the release rate of drug more evidently when oil phase was partially hydrophilized with cetostearyl alcohol. This may be attributed to the fact that the migration of water accompanying the hydrophilic surfactant to the inner water phase was limited under a reduced osmotic pressure gradient and thereby slow down the destabilization of the oil/inner water interface.

1. 서 론

에멀젼을 이용한 약물전달체계는 친수성 약물을 내부 수상에 포함할 수 있는 W/O 형 에멀젼을 중심으로 연구가 이루어졌으나 높은 점도로 인한 주입, 체내분산, 방출지연 등의 문제로 인해 W/O 에멀젼을 제2의 수상(W_2 상)에 재분산시킨 $W_1/O/W_2$ 다중유화가 제안되었다[1, 2]. 그러나 $W_1/O/W_2$ 다중유화는 구조상으로 W_1/O 및 O/W_2 의 두 개의 계면이 존재하는 불안정한 상태로 극히 제한된 조건하에서만 안정성을 유지하여 형성조건에 따라 빠르게는 수분내에 O/W 에멀젼으로 파괴된다. $W_1/O/W_2$ 다중유화의 안정성을 결정하는 기본적인 변수들로서 상비, 계면활성제의 종류, 농도, 1차 유화제와 2차 유화

제의 비율 등이 포함되며 이들 변수들의 적정조건들은 대체로 확립되어 있다[3-5].

다중유화의 안정성을 향상시키려는 많은 연구 가운데 Florence 등은 오일상과 수상의 계면을 안정화시키는 방법으로 비이온성 계면활성제와 함께 BSA(bovine serum albumin)를 오일상과 수상사이의 계면에 흡착시켜 견고한 복합구조를 형성함으로써 내부수상의 약물방출속도를 저연시켰으며[7-9], 실리콘계를 비롯한 고분자 계면활성제를 이용하여 물리적으로 안정한 박막을 형성하여 오일층을 통한 약물의 확산을 조절하는 연구도 보고되고 있다[10]. 또한 각각의 수상에 용해된 단량체의 중합이나 각 계면에 존재하는 계면활성제의 가교결합으로 계면의 결화를 시도하기도 하였다. 가교반응이 일어난 계

면박막은 비교적 장시간동안 안정성을 유지하는 liquid membrane을 형성하여 각 상으로의 계면활성제의 이동을 제한함으로써 다중유화의 안정성을 향상시키는 결과를 가져오나 중합과정중 잔존하는 개시제나 미반응 단량체에 의한 독성과 약물의 변형 가능성등의 단점을 가지고 있다[11, 12]. 이와 더불어 내부 수상과 외부 수상을 겹쳐하여 W₁상의 유동성을 제한하여 안정성을 향상시키는 방법도 제시되었는데 이는 W₁/O/W₂ 다중유화의 파괴거동의 하나인 오일상에 분산된 내부수상의 합체를 억제함으로써 안정한 다중유화상태를 장시간 유지하고자 하였다[13].

약물전달을 위한 다중유화에서 내부수상(W₁)에 약물을 도입할 경우 필연적으로 외부수상(W₂)의 삼투압차이가 나타나고 아래식에서와 같이 두 수상 사이에 수분의 이동을 일으키는 것으로 보고되고 있다[14].

$$\Delta\phi_w = [D_w A / \Delta x] [\Delta \pi / RT] \quad (1)$$

$\Delta\phi_w$ 는 수분의 이동량, D_w 는 oil상에서 물의 확산상수, Δx 는 확산층 두께, A 는 계면적, $\Delta\pi$ 는 삼투압차를 각각 나타낸다. 이와 같은 상의 이동은 각 계면에 위치한 계면활성제의 이동을 수반하여 오일상과 내부수상 계면의 안정성을 크게 저하시킴으로써 약물을 포함한 내부수상의 급격한 방출을 유도하게 된다.

본 연구에서는 이와 같이 두 수상간의 삼투압차이가 다중유화의 안정성과 방출거동에 미치는 영향을 구체적으로 파악하기 위하여 내부수상에 전해질이 포함된 다중유화의 외부수상에 삼투압을 보정할 수 있는 글루코즈를 첨가하여 그 효과를 현미경을 통한 직접적인 관찰과 용액의 점도변화 및 외부수상의 전도도 측정을 통해 고찰하고자 하였다.

2. 실험

2.1. 시약

오일상은 LP #70 (Liquid paraffin WIT Co.)을 사용하였으며 유화제로는 인체에 독성이 없는 비아온성 유화제로서 1차 유화제(소수성 유화제)는 Arlachel 83 (Sorbitan Sesquioleate, HLB 3.7, ICI Co.)을 2차 유화제(친수성 유화제)는 Tween 80 (Polyoxyethylene(20) sorbitan monooleate, HLB 14.7, ICI Co.)을 사용하였다. Carbopol 934+TEA (Goodrich Co.)를 유화조제로 외부수상에 첨가하였다. 모델 약물로 전도도 관찰이 가능한 전해질, MgSO₄·7H₂O를 내상에 포함시켰으며, 또 내상에 존재하는 전해질에 의한 삼투압 차를 조절하기 위해 외상에 글루코즈를 첨가하였다. 다중유화의 조성은 Table 1에서 요약하였다.

2.2. W/O/W 다중유화의 제조

1차 유화 : 증류수에 0.04 M/l의 MgSO₄·7H₂O를 용해시킨다. 소수성 계면활성제인 Arlachel 83과 경우에 따라 cetostearyl alcohol을 liquid paraffin (grade #70)에 용해시킨 오일상에 수상을 서서히 가하면서 초기에는 기포의 형성을 막기위해 1분간 2000 rpm 이하에서 교반하다가 점도가 상승함에 따라 7000 rpm

Table 1. Composition of W/O/W Emulsion

Ingredients	g
Primary emulsion W ₁ /O	
W ₁ - MgSO ₄ ·7H ₂ O	0.6
Water	63
Oil - Arlachel-83	4.4
Liquid paraffin oil	30.0
Cetostearyl alcohol	0.9
Multiple emulsion W ₁ /O/W ₂	
Primary emulsion	60.0
W ₂ - Tween-80	3.4
Glucose	0-0.51
Carbopol 934 + TEA	0.072
Water	36

로 7분간 고속교반한다.

2차 유화 : 친수성 계면활성제 Tween 80과 글루코즈가 용해된 증류수에 carbopol 934와 triethyl amine(TEA)을 각각 0.2 wt%를 첨가한다. W₁/O 1차 유화용액을 외부 수상에 가하여면서 2000 rpm으로 5분간 교반한다.

2.3. 측정

방출거동을 측정하기 위한 전도도는 conductivity meter (ATI Orion 170)를 사용하여 측정하였으며 rheometer (Brookfield DV-II)를 사용하여 시간에 따른 점도의 변화를 측정하였다. 다중유화의 형태와 입자크기는 optical microscope (Olympus BH-2)를 사용하여 관찰하였다. 전해질 용액과 글루코즈 용액의 삼투압은 Fiske Mark 3 osmometer를 사용하여 삼투압 당량으로 측정하였다.

3. 결과 및 고찰

다중유화의 내부수상(W₁)에 도입된 약물은 농도구배에 의해 오일상을 통한 확산으로 외부수상에 방출된다. 그러나 오일상에 대한 용해도가 매우 낮은 대부분의 친수성 약물은 역미셀을 이용하여 오일막을 통과하여 방출된다[15]. Florence는 이와 같은 확산보다는 다중유화의 파괴에 의한 약물방출에 주목하여 이에 따른 내부수상의 다양한 방출경로를 제시하였다[16]. 본 연구에서 다중유화를 제조하여 현미경을 통해 관찰한 결과 다중유화 입자의 크기가 감소하면서 내부수상이 방출되는 것을 확인할 수 있었다. 이는 Fig. 1에서 나타낸 것처럼 외부수상/오일 계면에 존재하는 친수성 계면활성제와 오일/내부수상 계면의 소수성 계면활성제의 혼합에 의해 불안정한 계면이 형성되면 내부수상의 부피비율이 오일상보다 높은 경우 상반전을 일으키거나 충돌과 같은 외부충격에 의해 내부수상을 유출시키는 것으로 해석된다. 따라서 점차적인 계면의 불안정화로 인한 다중유화의 파괴는 필연적인 현상으로 파괴속도의 조절은 곧 약물방출속도의 조절을 의미하게 된다.

본 연구에서는 모델 약물을 MgSO₄(0.04 M/l)을 내부수상에 첨가하였으며 모델약물로서 전해질을 선택한 것은 약물의 방

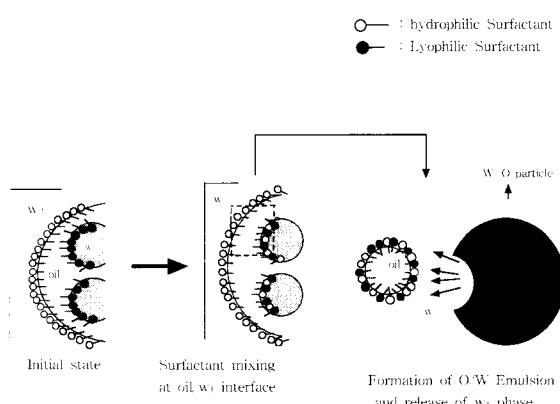


Fig. 1. Schematic illustration of formation of unstable oil/inner water interface leading to phase inversion and subsequent release of inner water phase.

출량을 전도도의 변화로써 직접 측정할 수 있기 때문이다. 앞서 식 (1)에서 보인 바와 같이 내상과 외상에 포함된 용질의 농도차이에 의해 수분이 이동하게 되며 오일상에 대한 용해도가 낮은 수분의 이동시 친수성 계면활성제가 포함된 역미셀형태로 오일상을 통과할 것으로 추측된다. 이때 동반이동한 친수성 계면활성제는 위에서 서술한 바와 같이 내부수상/오일상의 분산상/연속상 체계를 불안정하게 만들어 상반전을 일으킬 수 있다. 따라서 본 연구에서는 내부수상에 포함된 약물로 인한 두 수상간의 화학퍼텐셜의 차이를 감소시켜 상이동을 최소화하는 방안으로 외부수상에 글루코즈를 도입하여 약물(전해질)방출거동과 다중유화의 안정성에 미치는 효과를 관찰하였다. 수용액의 삼투압은 아래 식 (2)에서 나타낸 바와 같이 용액에 녹아있는 용질의 삼투압당량(osmolality, m)에 비례한다.

$$\Delta\pi = mRT \quad (2)$$

농도에 따른 글루코즈와 전해질 수용액의 삼투압당량을 용액의 용점변화를 통하여 측정한 결과를 Fig. 2에 나타내었다. 전해질인 MgSO₄의 경우 저농도에서는 완전히 해리되어 삼투압당량은 몰수의 2배값을 나타내지만 NaCl과는 달리 농도가 증가할수록 점차 해리도가 낮아지고 있다. Fig. 2에서 내부수상에 0.04 M/l의 MgSO₄를 함유하는 경우 이는 0.04 M/l~0.08 M/l 글루코즈 수용액의 유효 osmolality 범위에 해당되는 것을 보이고 있다.

본 연구에서 제조한 다중유화에는 외부수상의 점도를 높혀 입자의 운동성을 저하시킴으로써 입자간 충돌에 의한 내부수상의 유출과 크리밍현상 등을 최소화하기 위하여 아크릴산과 아크릴아미드의 공중합체인 carbopol과 triethylamine(TEA)의 복합체를 외부수상에 첨가하였다. Carbopol/TEA는 전해질에 의한 “salting-out”효과로 expanded chain에서 coil상으로 전환하는 것으로 알려져 있어 내상에 포함된 전해질의 방출여부를 점도변화를 통해 간접적으로 파악할 수 있다. 이를 확인하기 위하여 carbopol/TEA 수용액에 전해질을 가하여 점도를 측정한 결과 Fig. 3에서와 같이 수용액의 점도가 소량의 전해질을 첨가하여도 크게 감소하는 경향을 보이는 것을 관찰할 수 있었다.

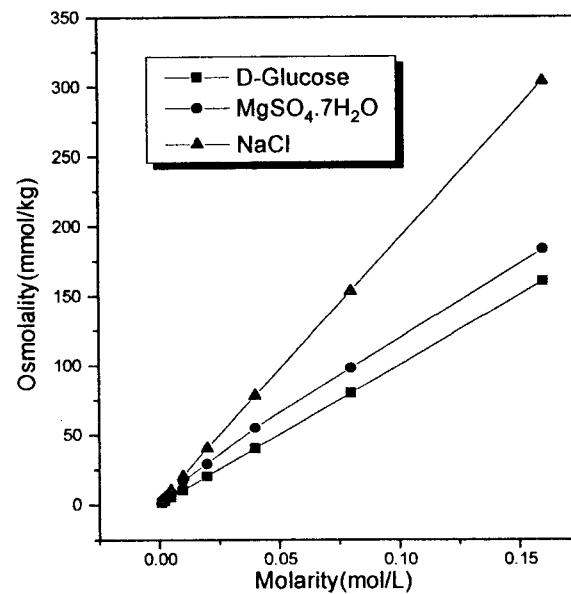


Fig. 2. Osmolality of electrolytes and glucose in aqueous medium.

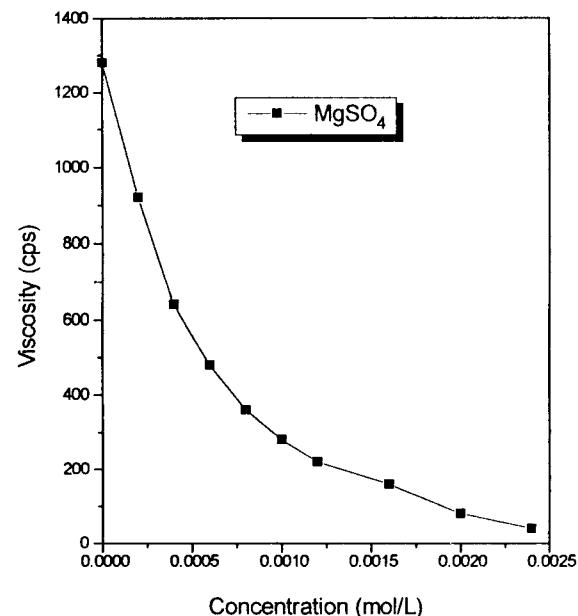


Fig. 3. Viscosity change of aqueous carbopol/TEA solution (0.2 wt%) with the addition of electrolyte, MgSO₄.

오일상의 경우에는 친수성을 증가시켜 약물과 수분의 이동을 보다 용이하게 하고 오일상의 물리적인 강도를 향상시키기 위하여 오일상의 1~10 wt%의 cetostearyl alcohol(CA)을 첨가하여 순수한 액상파라핀 오일상의 경우와 비교하였다. Cetostearyl alcohol의 함량을 변화시켜 제조된 다중유화의 형태를 Fig. 5에 나타내었다. 그림에서 볼 수 있듯이 5 wt%이상의 CA 농도에서는 CA의 상분리가 뚜렷이 나타나 오히려 불안정한 다중유화가 형성되었고 3 wt%에서는 CA가 포함되지 않았을 때에 비해 입자 크기가 감소하였다. CA의 첨가는 오일상의 친수

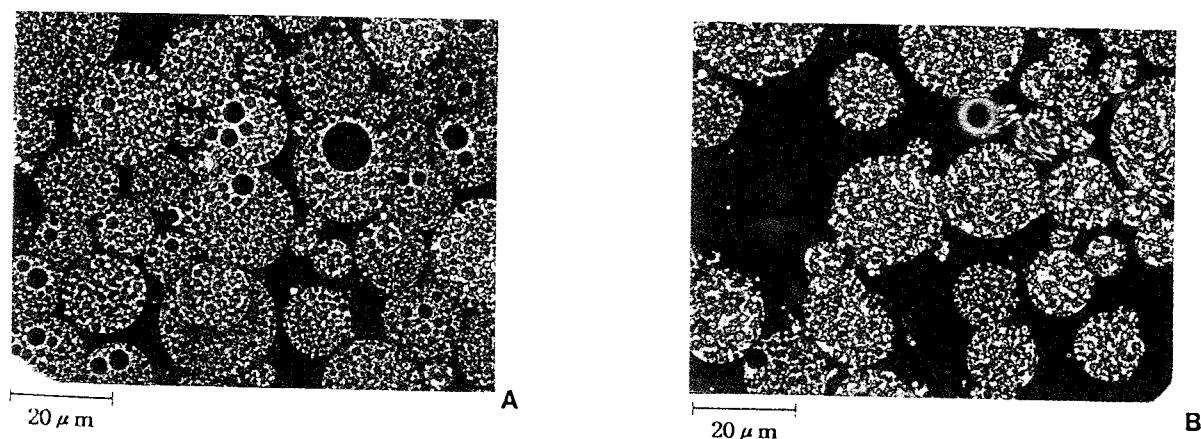


Fig. 4. Photomicrographs of W/O/W multiple emulsions containing (A) 0.015 M/l, (B) 0.08 M/l glucose in the outer aqueous phase.

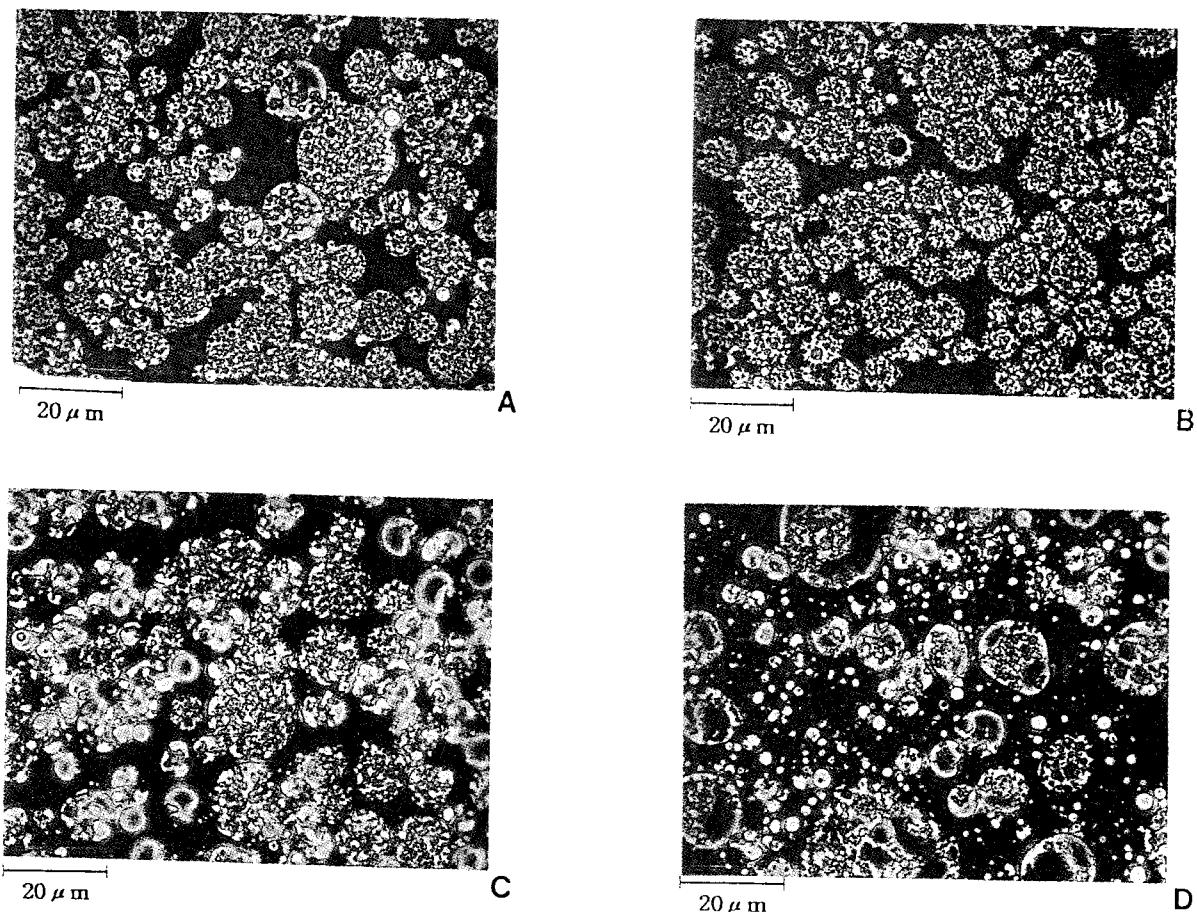


Fig. 5. Photomicrographs of W/O/W multiple emulsions containing (A) 1 wt%, (B) 3 wt%, (C) 5 wt%, and (D) 10 wt% cetostearyl alcohol in oil phase and 0.04 mol% glucose in outer aqueous phase after 12 h of preparation.

성을 증가시켜 외부수상으로부터 삼투압차에 의한 물의 이동이 촉진됨으로써 외상에 글루코즈가 도입되지 않은 경우 내상의 입자크기가 크게 증가하여 팽윤된 상태를 Fig. 6에서 보이고 있다.

Figs. 7과 8에서 CA가 오일상에 포함되지 않은 다중유화와

3 wt% 포함된 다중유화에서 시간에 따른 점도 변화를 각각 나타내었다. 모든 경우에 나타나는 초기점도의 급격한 감소는 소량의 전해질방출에 의한 carbopol의 변화로 해석된다. 글루코즈가 외상에 포함된 경우에는 농도가 증가함에 따라 초기점도가 낮게 측정되었는데 이는 Fig. 9에서 제시한 바처럼 carbopol

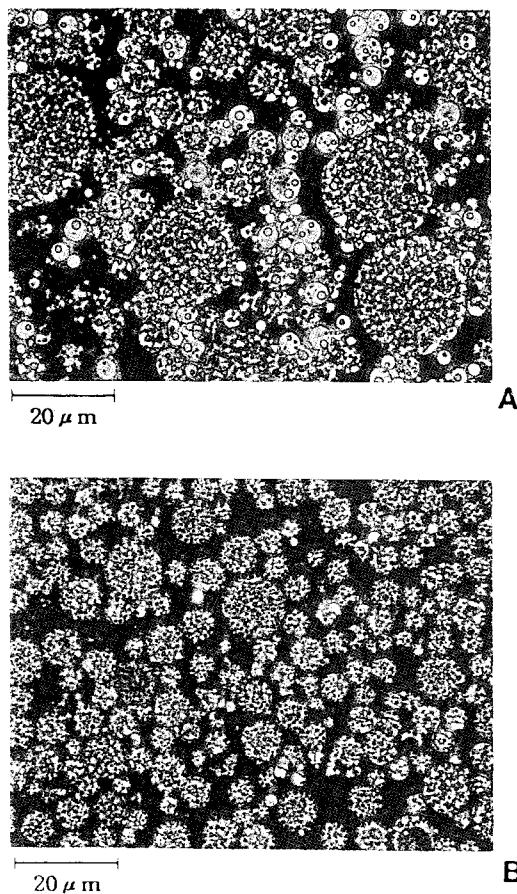


Fig. 6. Photomicrographs of W/O/W multiple emulsions containing 3 wt% cetostearyl alcohol in oil phase (A) 0 mol% and (B) 0.04 mol% glucose in outer aqueous phase.

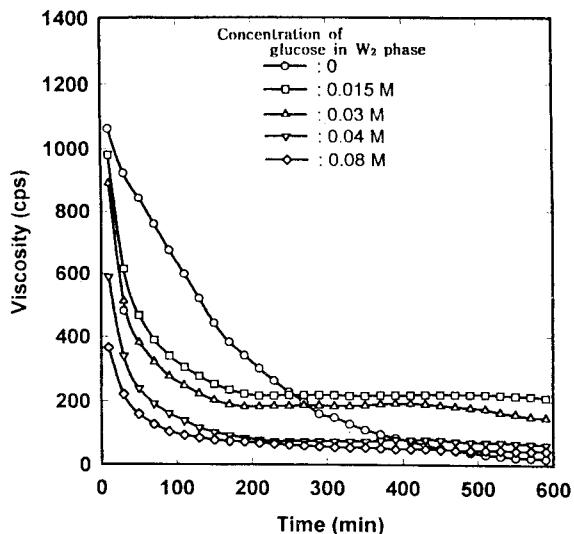


Fig. 7. Viscosity changes of W/O/W multiple emulsions with time at various contents of glucose in the outer aqueous phase (initial concentration of $MgSO_4$ in inner aqueous phase; 0.04 mol/l).

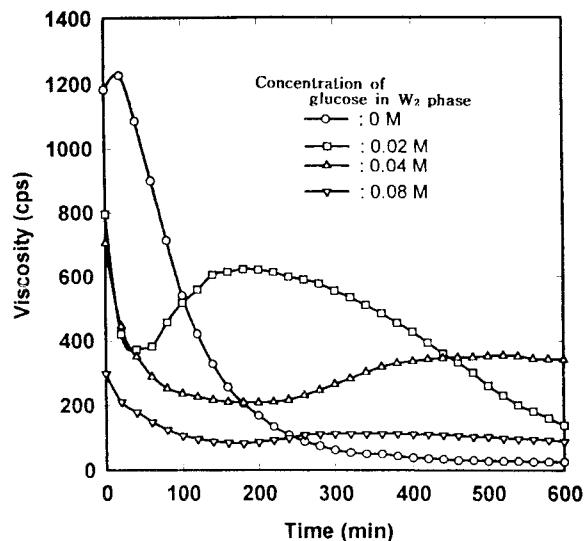


Fig. 8. Viscosity changes of W/O/W multiple emulsions containing 3 wt% cetostearyl alcohol in oil phase at various contents of glucose in the outer aqueous phase (initial concentration of $MgSO_4$ in inner aqueous phase; 0.04 mol/l).

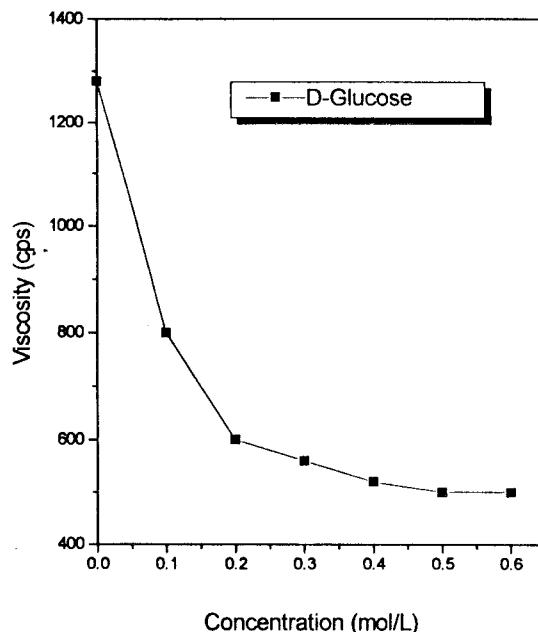


Fig. 9. Viscosity change of aqueous carbopol/TEA solution (0.2 wt%) with the addition of glucose.

수용액에 글루코즈를 첨가하여 점도를 측정한 결과 확인되었다. CA가 오일상에 첨가되지 않은 전자의 경우에는 점도의 변화가 외부수상의 글루코즈가 전혀 포함되지 않은 다중유화를 제외하고는 글루코즈의 농도에 관계없이 관찰기간 중 큰 변화를 보이지 않았으나 오일상에 CA를 도입한 다중유화에서는 시간에 따라 점도가 상승한 후 감소하는 것을 관찰할 수 있다. 이때 글루코즈의 농도가 낮을수록 점도 상승이 빨리 일어나는

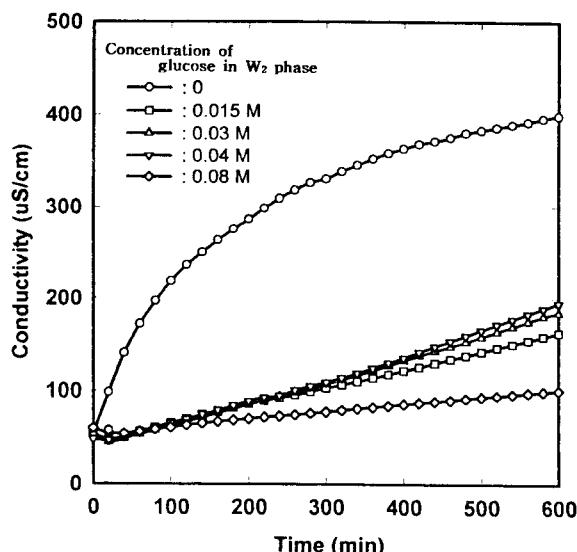


Fig. 10. Conductivity changes of W/O/W multiple emulsions with time at various contents of glucose in the outer aqueous phase (initial concentration of MgSO_4 in inner aqueous phase; 0.04 mol/l).

것을 볼 수 있으며 글루코즈가 포함되지 않은 경우에는 소폭의 점도 상승후 급격한 점도의 감소가 이어지고 있다. 이는 삼투암차이에 의한 외상으로부터 내상으로의 상이동이 분산상의 부피증가로 인해 점도 상승을 가져왔으나 결국 동반된 친수성 계면활성제에 의해 상반전이 일어남에 따라 다중유화내 내부수상과 전해질이 방출됨으로써 점도가 다시 감소하는 것으로 해석되며 오일상이 CA로 인해 친수화되어 수분의 이동이 용이해진 때문으로 해석된다. 전도도의 변화를 보인 Figs. 10과 11에서는 전해질의 방출거동이 CA가 포함되지 않은 경우 외상의 글루코즈 농도가 0.015-0.04 M/l 범위에서는 방출속도와 서로 뚜렷한 상관관계를 보이지 않는 반면 CA가 포함된 경우에는 방출속도가 글루코즈 농도에 반비례하는 경향을 잘 보이고 있다. 또한, 전반적인 방출속도도 오일상에 CA를 참가함으로써 상승하는 경향을 보이고 있는 것은 오일상의 친수성증가로 전해질이 보다 쉽게 오일상을 통과할 수 있기 때문으로 해석된다.

이와 같이 외상과 내상사이의 삼투암 조절에 의한 다중유화의 안정화는 다중유화에서 초기 시간 동안 선형적인 방출거동을 확보하고 안정성을 향상시키는 효과를 가져왔다. 글루코즈가 포함되지 않은 경우 어느정도 전해질이 방출된 후에는 외부 수상과 내부 수상의 삼투암 구배가 현격히 감소하여 점차 시간에 따른 전도도의 증가가 글루코즈가 용해된 경우와 큰 차이가 없는 것으로 나타나고 있다. 따라서 삼투암 구배의 조절은 조기의 급격한 방출을 억제하여 선형적인 방출거동을 확보하고 방출속도를 조절하는데 기여할 것으로 생각된다.

4. 결 론

W/O/W 다중유화에서 내부수상과 외부수상의 삼투암의 차

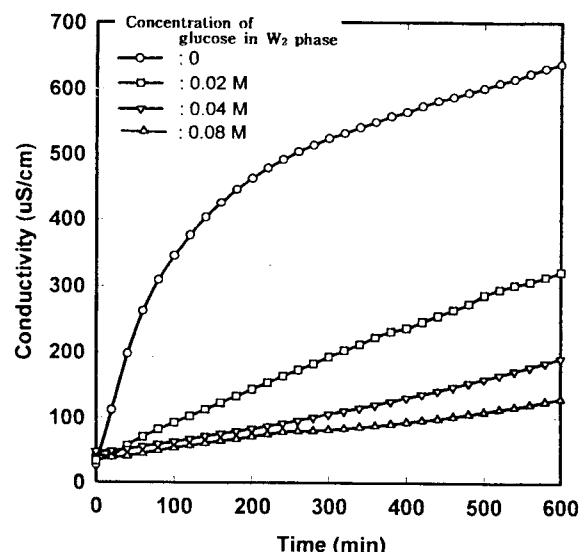


Fig. 11. Conductivity changes of W/O/W multiple emulsions containing 3 wt% cetostearyl alcohol in oil phase at various contents of glucose in the outer aqueous phase (initial concentration of MgSO_4 in inner aqueous phase; 0.04 mol/l).

이는 다중유화계의 안정성에 큰 영향을 미치며 급격한 약물의 방출과 다중유화 입자의 파괴를 초래하였다. 이와 같은 현상은 외상에서 내상으로 물이 이동하는 과정에서 동반된 친수성 계면활성제가 내부수상과 오일상의 계면을 파괴하여 오히려 오일상을 분산상으로 전환하기 때문이다. 외부수상에 도입한 글루코즈는 두 수상사이의 삼투암차이를 감소시켜 다중유화의 안정성을 향상시키고 약물의 조기 방출을 억제할 수 있었다. 또한, 외부수상의 글루코즈 농도를 이용하여 약물의 방출속도를 조절할 수 있음을 발견하였으며 이러한 경향은 오일상에 지방족알콜을 도입하여 친수성을 높힌 경우 뚜렷하게 나타났다.

감 사

본 연구는 '95 교육부 신소재분야 학술연구 조성비의 지원에 의해 수행되었기에 이에 감사드리며 삼투암측정에 도움을 주신 성신여대 화학과 김남희 교수님께 감사드립니다.

참 고 문 헌

1. W. J. Herbert, *The Lancet*, 771 (1965).
2. K. Kakemi, H. Sezaki, K. Okumura and S. Ashida, *Chem Pharm Bull.*, 17, 1332 (1969).
3. M. Hashida, Y. Takahashi, S. Muranishi, and H. Sezaki, *J. Pharmco Kinetics Biopharm.*, 5, 241 (1977).
4. S. Matsumoto, Y. Kita, and D. Yonezawa, *J. Colloid Interface Sci.*, 57, 353 (1976).
5. S. Matsumoto, M. Kohada., and S. Murata, *ibid.*, 62, 149 (1977).

6. David E. Tambe and Mukul M. Sharma, *J. Colloid Interface Sci.*, **157**, 224 (1993).
7. A. A. Al-Saden, A. T. Florence and T. L. Whateley, *Int. J. Pharm.*, **5**, 317 (1980).
8. J. A. Omotosho, T. K. Law, T. L. Whateley and A. T. Florence, *Colloid Surfaces*, **20**, 133 (1986).
9. N. Garti, A. Aserin and Y. Cohen, *J. Controlled Release*, **29**, 41 (1994).
10. Y. Sela, S. Magdassi, and N. Garti, *J. Controlled Release*, **33**, 1 (1995).
11. A. T. Florence and D. Whitehill, *J. Pharm. Pharmacol.*, **32**, 64 (1980).
12. A. T. Florence and D. Whitehill, *J. Pharm. Pharmacol.*, **34**, 687 (1982).
13. T. K. Law, T. L., Whateley and A. T. Florence, *Int. J. Pharm.*, **21**, 277 (1984).
14. A. Vaziri and B. Warburton, *J. Microencapsulation*, **12**, 1 (1995).
15. Y. Kita, S. Matsumoto and D. Yonezawa, *Nippon Yagaku Kaishi*, **11**, 14 (1978).
16. A. T. Florence and D. Whitehill, *J. Colloid & Interface Sci.*, **79**, 243 (1980).