

다양한 Block Copolymer를 유화제 및 안정화제로 사용한 W₁/O/W₂-Type 다중에멀전의 방출거동 및 안정성

허 정 립 · 김 철 훈*

건국대학교 공과대학 공업화학과, *에바스화장품 기술연구소
(1996년 6월 28일 접수, 1997년 7월 26일 채택)

Stabilization and Release Behavior of W₁/O/W₂-Type Multiple Emulsions Using Various Block Copolymer Emulsifier and Stabilizer

Jung-Rim Haw and Cheol-Hun Kim*

Dept. of Ind. Chemistry, College of Engineering, Kon Kuk Univ., Seoul 133-701, Korea
*Research and Development Center, Evas Cosmetics Co., Ltd., Pyongtaek 451-840, Korea
(Received June 28, 1996, Accepted July 26, 1997)

요 약 : 안정한 W₁/O/W₂ 다중에멀전을 얻기 위한 새로운 시도가 연구 되었다; 오일상에 분산된 친유성 유화제와 PCL-PEO-PCL triblock copolymer 사이의 계면상호 작용이 연구되었다. W₁/O/W₂ 다중에멀전은 2단계 방법으로 제조하였다. 친유성 유화제로서 Arlacel P-135와 친수성 유화제로서 Synperonic PE/F 127을 사용하였으며, Eutanol-G를 오일상으로 사용하였다. 다중에멀전의 내부수상에 시약 방출물질로서 NaCl을 첨가하였으며, 이의 방출속도가 연구되었다. 다중에멀전의 안정성은 분리도 측정과 광학현미경을 이용하여 평가하였다. 오일상에 PCL-PEO-PCL triblock copolymer를 용해하여 실험한 결과 2k-4k-2k와 6k-4k-6k의 조성 갖는 copolymer로 제조한 다중에멀전에서 NaCl의 방출이 크게 감소하였다. 이것은 copolymer와 유화제가 안정성 증대와 방출 속도를 조절하는 효과적인 계면 복합체를 형성하기 때문이라고 사료된다. 2k-4k-2k의 조성 갖는 PCL-PEO-PCL triblock copolymer 1.2 wt %의 함량으로 제조한 다중에멀전에서 NaCl의 확산계수는 $2.64 \times 10^{-15} \text{ gcm}^2/\text{s}$ 이고, 6k-4k-6k에서는 $3.23 \times 10^{-16} \text{ gcm}^2/\text{s}$ 값을 얻었다. NaCl의 초기 농도의 증가에 따라 NaCl 방출이 감소하였고, Higuchi의 방출 모델식을 개정하여 적용한 결과, 고분자 matrix에 분산된 시약의 방출모델과 유사한 kinetic 모델이 다중에멀전에서 NaCl의 방출에 적당함이 발견되었다.

Abstract : A new approach to obtain stable W₁/O/W₂ multiple emulsions has been studied ; The basis of the interfacial interaction between a PCL-PEO-PCL triblock copolymer and a lipophilic emulsifier in the dispersed oil phase was examined. W₁/O/W₂ multiple emulsions were prepared by the two-step method. Arlacel P-135 was used as a lipophilic emulsifier and Synperonic PE/F 127 as a hydrophilic one. Eutanol-G was used as an oil phase. NaCl was encapsulated within the multiple emulsion droplets as the internal marker and its release rate studies were carried out. The stability of the multiple emulsions have been assessed by measuring Separation Ratios(%) and microscopic observations. The release of NaCl was significantly reduced in W₁/O/W₂ multiple emulsions containing PCL-PEO-PCL triblock copolymer(2k-4k-2k or 6k-4k-6k) in the oil phase. It may be concluded that the copolymer and the emulsifier form effective interfacial complex to enhance stability and to control the release rate. The effective diffusion coefficients of the NaCl were estimated as 2.64×10^{-15} and $3.23 \times 10^{-16} \text{ gcm}^2/\text{s}$ for the W₁/O/W₂ multiple emulsion containing 1.2 wt % of PCL-PEO-PCL triblock copolymers with compositions of 2k-4k-2k and 6k-4k-2k, respectively. The rate of release decreased with the increase of the initial concentration of NaCl. The results were examined in view of Higuchi mechanism. A kinetic model which is similar to the model for release of dispersed drugs from a polymeric matrix was found to be suitable for the release of NaCl from W₁/O/W₂ multiple emulsions.

1. 서 론

다중에멀전(multiple emulsion)은 수십년 전부터 알려져 왔다 [1-3]. 이 다중에멀전은 오일상(oil phase:O) 또는 수상(water

phase;W)이 다른 한상을 함유한 연속상으로 존재하는가에 따라 O/W/O, W/O/W, O/W/O/W, W/O/W/O, O/W/O/O 등의 여러 형태로 나타날 수 있으나, 이 중에서 안정성과 활용성 면으로 많은 응용 가능성이 있는 W₁/O/W₂ 다중에멀전에 대한

연구가 많이 진행되어 왔다[4-6].

W₁/O/W₂ 다중에멀전은 내부수상을 외부수상과 분리시키는 "semi-pemeable"한 액막(liquid membrane)특성을 가지고 있다. 이 특성은 다중에멀전을 의약품에서 약물 방출조절 시스템(controlled release system)이나 과량투여된 약물의 제거 등의 용도로서 적용되며, 또는 폐놀류 같은 오염물질의 제거 등의 폐수처리분야에도 활용되고 있다. 이런 폐수처리 분야에서는 오염원을 다중에멀전내에 투석하여 추출 후 바로 분리하기 때문에 다중에멀전의 높은 안정성이 요구되지 않는다. 그러나 의약품이나 화장품 등의 장기 안정성이 필요한 분야에서는 W₁/O/W₂ 다중에멀전의 안정성이 큰 문제로 부각된다. 따라서 이런 여러 장점에도 불구하고 W₁/O/W₂ 다중에멀전은 내부 수상에 함유된 친수성 물질의 빠른 방출과 열역학적 불안정성 때문에 사용상의 제약을 받고 있다.

Magdassi의 연구에서는 내부수상 또는 외부수상에 친수성 폴리머를 사용하여 계면활성제 분자와의 가교로 인한 겔화로 W₁/O/W₂ 다중에멀전의 안정성을 증가시키는 방법을 사용하였다[7]. 이런 방법들은 수상의 점도를 증가시키는데 그 기본을 두고 있다. 수상의 점도를 증가시키는 방법은 다중에멀전의 안정성증대에는 효과가 있으나, 내부수상에 함유된 약물의 방출 속도에 미치는 효과는 그리 높지않다. 강화된 맴브레인(오일상)의 계면막이 다중에멀전의 안정성과 약물의 빠른 방출을 지연시키는데 보다 효과적이다[8]. 또한 지금까지의 안정성 개선 연구에서는 비이온성 계면활성제와 비이온성 폴리머들이 입체안정화제로 사용되었다[9-10]. 그러나 연구에 사용된 폴리머의 수는 제한적이고, 소수의 폴리머로 한정되었다.

따라서 본 연구에서는 새로운 비이온 block copolymer를 오일상에 용해하여 오일막의 강화를 통한 다중에멀전의 안정성 개선과 내부 전해질 시약의 방출지연을 시도하였다. 또한 아직 미규명된 내부시약의 방출 메카니즘 규명을 위해, 시약의 특성에 따른 방출거동을 고찰하였고, Higuchi 방출 kinetic식을 개정하여 그 타당성을 검토하였다.

2. 실험

2.1. 원료

오일상으로는 Eutanol-G(octyl dodecanol, Henkel)을 사용하였으며, 비이온성 친유 block copolymer 유화제로서 Arlancel P-135(PEG-30 dipolyhydroxy stearate, ICI)와 비이온성 친수 block copolymer 유화제로서 Synperonic PE/F127(polyoxy-ethylene polyoxypropylene block copolymer, ICI)를 사용하였고, 또한 고분자 안정화제로서 PCL-PEO-PCL(polycarprolactone-polyethylene oxide-polycarprolactone) triblock copolymer를 Table 1과 같이 자체 합성하여 사용하였으며, Keltrol-F(xanthangum, Kelco)를 보조 안정화제로 사용하였다. 내부수상에서 외부수상으로 방출되는 모델 시약으로는 전도도 감지 가능한 전해질 물질인 NaCl(시약용, Syinyo pure)을 사용하였고, 수상은 두 번 탈이온화한 정제수를 사용하였다. 본 실험에 사용한 유화제와 PCL-PEO-PCL triblock copolymer의 화학구조를 Fig. 1에 나타내었다.

Table 1. Compositions of PCL-PEO-PCL Block Copolymers

Sample Nol.	Poly(ethylene glycol) M.W(g/mole)	PCL-PEO-PCL Compositions(k=1000)
Copolymer 1 (M.W : 6000g/mole)	4000	1k-4k-1k
Copolymer 2 (M.W : 8000g/mole)	4000	2k-4k-2k
Copolymer 3 (M.W : 16000g/mole)	4000	6k-4k-6k
Copolymer 4 (M.W : 16000g/mole)	8000	4k-8k-4k
Copolymer 5 (M.W : 60000g/mole)	20000	20k-20k-20k
Copolymer 6 (M.W : 100000g/mole)	20000	40k-20k-40k

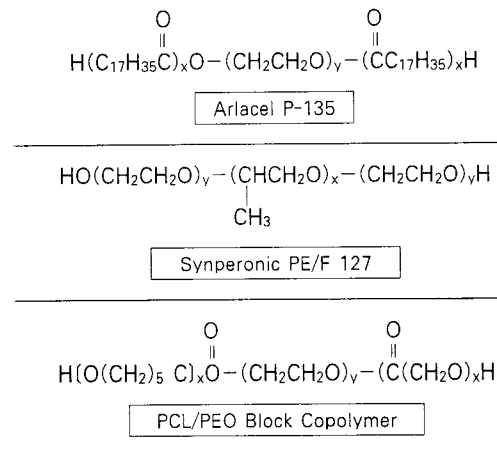


Fig. 1. Chemical structures of emulsifiers and PCL-PEO-PCL triblock copolymer used.

2.2. 기기

내상에 함유된 시약의 방출량을 측정하기 위한 기기로서 전도도계(Model 170, ATI Orion)를 사용하였고, 다중에멀전의 시간에 따른 형태학적 변화를 위상차 광학현미경(BH-2, Olympus Optics Co., Japan)으로 관찰하였으며, Homo Mixer(Tokushukika Co., Model M)와 Agi Mixer를 사용하여 다중에멀전을 제조하였고, 전도도 측정온도를 37±0.5℃로 조절하기 위해 Brookfield Temperature Controller (Brookfield TC-200)를 사용하였다.

2.3. 실험 방법

2.3.1. 에멀전의 제조

W₁/O/W₂ 다중에멀전은 Herbert의 2단계 공정을 사용하여 제조하였다[11].

첫번째 단계로서 친유성 유화제인 Arlancel P-135가 용해된 오일상에 NaCl이 적량 용해된 수상을 첨가한 다음, Homo-Mixer를 사용하여 75℃에서 7000 rpm의 고속으로 5분 동안 유화시켜 기본 W₁/O 에멀전을 제조한다. 두번째 단계로서 이 기본 W₁/O 에멀전 60 wt %를 친수성 유화제인 Synperonic PE/

Table 2. Compositions of the W₁/O/W₂ Multiple Emulsions

Phase	Component	Multiple Emulsion Batch No.	Composition(wt%)					
			sample 1	sample 2	sample 3	sample 4	sample 5	sample 6
Oil	Eutanol-G		18	18	18	18	18	18
	Arlacel P-135		24	24	24	24	24	24
	PCL-PEO-PCL Copolymer (M.W)		-	1.2 (6000)	1.2 (16000)	1.2 (8000)	1.2 (60000)	1.2 (100000)
W ₁	NaCl		1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2
	Dionized water		to 60	to 60	to 60	to 60	to 60	to 60
W ₂	Synperonic PE F/127		2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
	Keltrol-F		0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
	Dionized water		to 100	to 100	to 100	to 100	to 100	to 100
	Preservatives		q.s	q.s	q.s	q.s	q.s	q.s

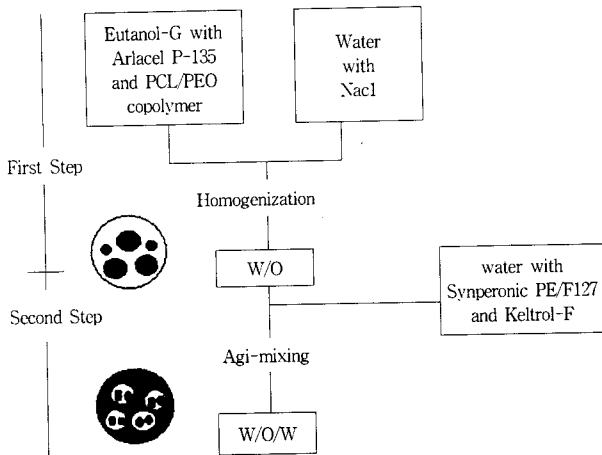


Fig. 2. The flowchart for preparation of W₁/O/W₂ multiple emulsions.

F127과 xanthangum이 함유된 외부수상(W₂)에 첨가하여 실온에서 Agi-Mixer로 300 rpm의 저속으로 5분 동안 재유화하여 최종 다중에멀전을 제조한다. Fig. 2와 Table 2에 제조공정과 다중에멀전 조성을 나타내었다.

2.3.2. 에멀전의 상분리 속도 및 안정성 측정

다중에멀전은 제조 후 즉시 실린더(10 mm×100 mm)에 주입하여 밀봉 후, 실온과 37°C 항온조에서 안정성을 조사하였다. 분리비(Separation Ratio : S.R)는 다음식으로 얻었다.

$$S.R(\%) = \frac{L_e}{L_t} \times 100 \quad (1)$$

여기서 L_t는 에멀전 sample의 총길이 이고, L_e는 분리된 길이이다.

2.3.3. 현미경 관찰

다중에멀전은 제조 후 즉시 sample을 취하여 위상차 광학현

미경으로 관찰하였고, 사진을 촬영하였다. 다중에멀전의 시간에 따른 형태학적 변화를 계속 관찰하였으며, 현미경의 배율은 1000배로 하였다.

2.3.4. NaCl 방출량 측정

내부수상에 NaCl을 함유한 다중에멀전은 전도도계 전극을 50g의 다중에멀전 sample내에 직접투입하여 NaCl이 방출됨에 따라 변화되는 전도도 값을 측정하여 NaCl 방출속도 및 방출량을 측정하였다. 측정 온도를 일정하게 유지하기 위해서 Brookfield TC-200을사용하였다.

3. 결과 및 고찰

3.1. 방출 거동 및 안정성

어떤 에멀전계에서 오일층을 통한 시약 이동을 지배하는 요소는 확산 메카니즘이다[12]. 만약 W₁/O/W₂ 다중에멀전에서 내부수상에 용해된 시약이 전해질이라면, 방출 주메카니즘은 얇은 오일층(lamella)을 통한 직접확산과 계면활성제의 역미셀에 의한 이동, 그리고 다중에멀전입자의 파괴 등에 의해서 이루어질 것이다. 그러나 오일막이 물과 오일 그리고 계면활성제와 연합하는 구조를 보이면, 에멀전의 안정성이 증대될 뿐만 아니라 시약방출 속도도 느려진다.

본 실험에서는 Table 1처럼 PEO와 PCL의 구성 분자량을 달리하여 제조한 6가지 type의 PCL-PEO-PCL triblock copolymer를 각각 합성하여 사용하였다. PCL-PEO diblock copolymer를 합성하여 다중에멀전의 오일상에 용해하여 제조한 결과, 제조한 에멀전의 급격한 상분리가 일어나는 역효과가 나타났다. 이것은 diblock copolymer보다 triblock copolymer구조가 계면에 이동하여 활성을 줄 수 있는, 계면활성이 높다는 것을 나타낸다.

Fig. 3은 Table 2의 조성으로 PCL-PEO-PCL triblock copolymer를 사용하여 제조한 다중에멀전에서 시간에 따른 NaCl 방출 경향을 대표적으로 나타낸 그림이다. 그림에서 처럼 초기 노화 시간에서 검지되는 빠른 방출은 다중에멀전의 제조중에 외상으

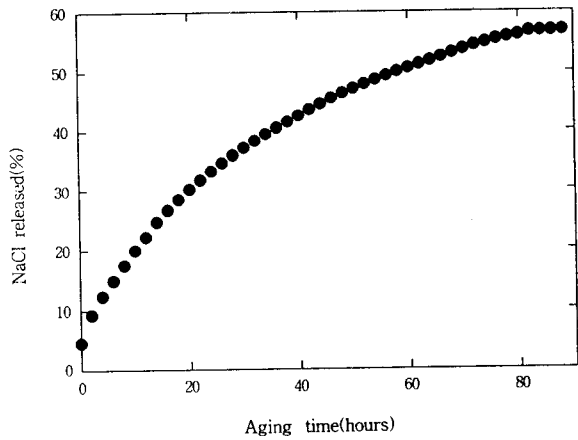


Fig. 3. Release pattern of NaCl from multiple emulsions (NaCl was present in the internal phase).

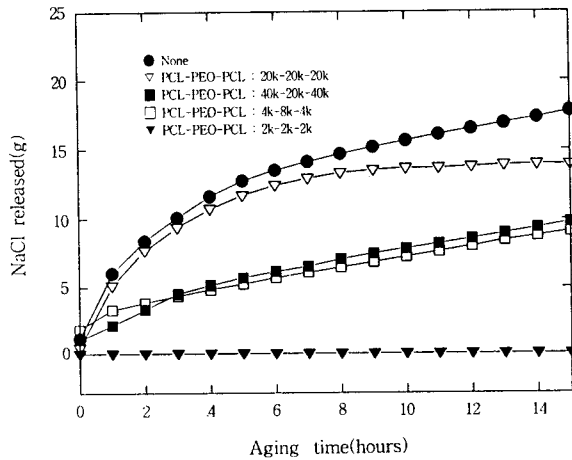


Fig. 4. Release pattern of NaCl from $W_1/O/W_2$ multiple emulsions with various PCL-PEO-PCL triblock copolymers prepared at conditions given in Table 2.

로 빠져나온 시약 때문이라 생각되고, 다음의 느린 방출은 오일 상의 내부에 있는 시약의 방출 때문이라고 생각한다. 이 현상은 다른 연구결과와 일치한다[12]. 이 그림의 최종 노화시간에서 보이는 steady-state 방출상태는 계가 안정한 경우에 있어서 내부 수상과 외부수상이 평형상태가 되었음을 나타낸다. Fig. 4는 4가지 type의 PCL-PEO-PCL triblock copolymer를 오일상에 1.2 wt % 용해하여 제조한 다중에멀전 sample에서의 NaCl의 방출 경향이다. 오일상으로는 Euthanol-G 18 wt %, 친유유화제로서 Arlacel P-135 2.4 wt %, 친수유화제로서 Synperonic PE/F 127 2.0 wt %를 사용하였고, 보조 안정화제로서 외부수상에 Keltrol-F 0.2 wt %를 사용하였다. 방출 물질로서 NaCl 1.2 wt %를 내부수상에 용해시켜 방출량을 측정하였다. 이 그림에서 copolymer없이 제조한 에멀전과 비교시 PCL-PEO-PCL triblock copolymer가 방출지연에 미치는 효과가 크게 나타났다. 이것은 오일상에 용해된 PCL-PEO-PCL copolymer가 친유성 폴리머 유화제인 Arlacel P-135와 오일상인 Eutanol-G와 함께 W_1/O 계면에서 소수성기간의 상호작용과 친수성기간의 수소결합 등의 효과로 인

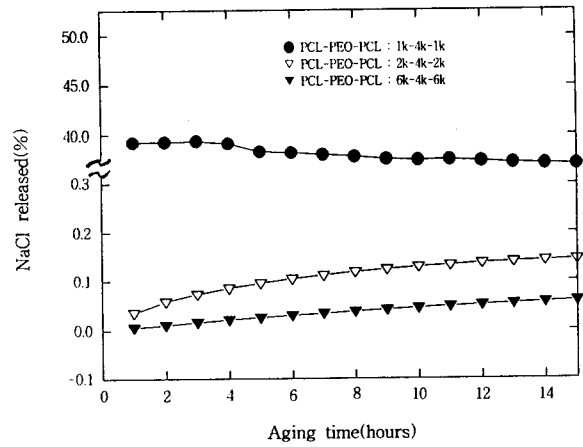


Fig. 5. Release pattern of NaCl from $W_1/O/W_2$ multiple emulsions prepared with various compositions of PCL of PCL-PEO-PCL triblock copolymer.

한 계면 복합체(complex)를 형성하기 때문이라고 사료된다. 특히 copolymer 합성에 사용된 PEO의 분자량이 작을수록 그 효과는 더 높았고, 분자량 4000에서 가장 높은 효과를 보았다(2k-4k-2k). 이것은 PEO의 분자량이 작을수록 계면에 쉽게 이동하여 유화제로서의 효과를 나타낸다고 사료된다.

Fig. 5는 분자량 4000의 PEO에 PCL의 함량을 변화시켜 합성한 PCL-PEO-PCL triblock copolymer로 다중에멀전을 제조하여 NaCl의 방출에 미치는 PCL 함량의 효과를 나타낸 것으로서 PCL-PEO-PCL의 조성에서 PCL의 함량이 높을수록 방출지연 효과가 높은 경향 보인다. 이것은 PCL의 함량이 어느 정도 이상에서만 계면에 작용하는 유화제로서의 효과를 발휘하기 때문이라고 생각된다. 즉 제한된 PCL과 PEO 조성 범위 내에서만 유화제로서의 작용을 하는 적절한 친수기와 친유기의 균형값(HLB)을 갖는 효과를 나타낸다고 생각된다. 이 그림에서 1k-4k-1k의 조성의 copolymer로 제조한 다중에멀전에서의 NaCl 방출 경향은 제조 초기에 약 40%의 많은 양이 방출되었기 때문에 더 이상의 방출은 보이지 않는다. 이 결과는 Fig. 4의 copolymer없이 제조한 다중에멀전과 비교시 오히려 더 나쁜 결과를 보인다. 따라서 이 조성의 copolymer는 계면에 작용하는 유화효과가 없을 뿐만 아니라 오히려 다중입자의 생성을 방해한다고 판단된다. 이 현상은 뒤에 나오는 Fig. 8의 현미경 사진에서도 볼 수 있다.

모든 방출 그림에서 최초 측정시간에서 감지되는 양은 다중에멀전 제조 중에 내상에서 외부수상으로 빠져나온 소량의 NaCl 때문이다.

Fig. 6과 7은 PCL-PEO-PCL copolymer없이 제조한 다중에멀전과 2k-4k-2k의 조성 갖는 copolymer가 첨가된 다중에멀전의 광학현미경 사진이다. Fig. 6의 (a) 사진은 제조후 즉시 촬영한 것이고, (b) 사진은 제조후 37°C 항온조에서 24시간 동안 저장후에 관찰한 다중에멀전의 사진이다. (b) 사진에서는 많은 다중입자의 파괴를 보인다. 따라서 이 에멀전에서의 시약 방출은 역미셀에 의한 확산보다 파괴메카니즘에 의한 방출이 지배적이다.

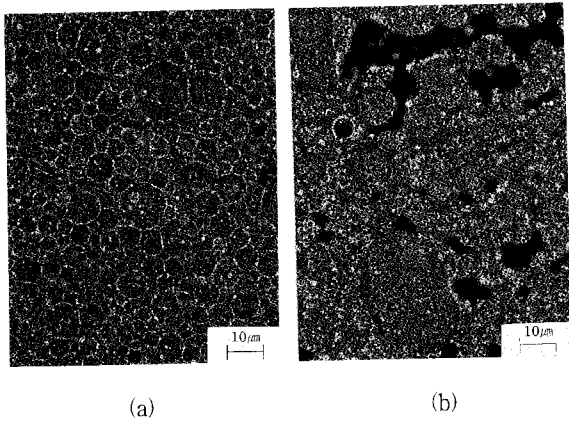


Fig. 6. Optical micrographs of $W_1/O/W_2$ multiple emulsion prepared without PCL-PEO-PCL triblock copolymer. (a) fresh multiple emulsion (b) multiple emulsion after 24 hour (stored at 37°C)

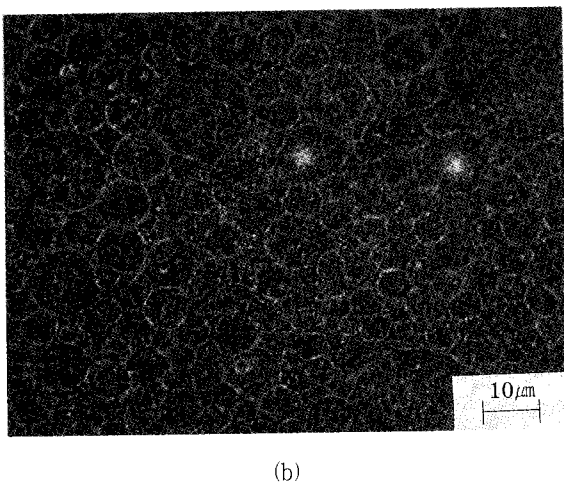
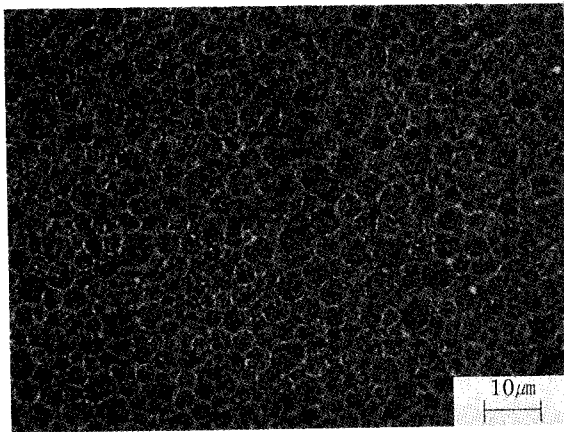


Fig. 7. Optical micrographs of $W_1/O/W_2$ multiple emulsion prepared with PCL-PEO-PCL(2k-4k-2k) triblock copolymer. (a) fresh multiple emulsion (b) multiple emulsion after 24 hour(stored at 37°C)

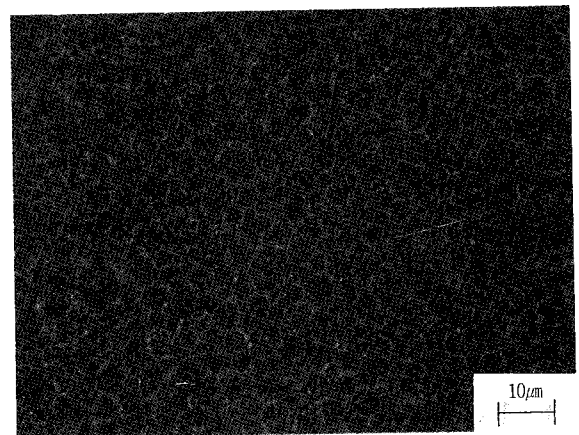
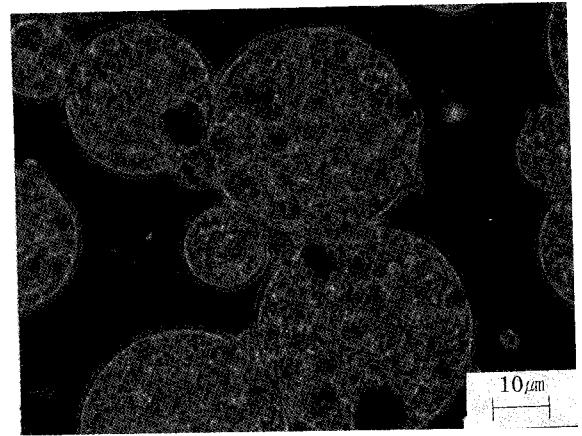


Fig. 8. Optical micrographs of $W_1/O/W_2$ multiple emulsion prepared with PCL-PEO-PCL(1k-4k-1k) and PCL-PEO-PCL(6k-4k-6k) triblock copolymers.

Fig. 7에서의 (b)는 24시간 후에도 다중입자 안정성을 보인다. 이 다중에멀전에서의 전해질의 방출은 역미셀에 의한 방출이 지배적이라고 판단된다.

Fig. 8은 1k-4k-1k와 6k-4k-6k의 조성을 갖는 copolymer로 제조한 다중에멀전의 현미경 사진으로서 1k-4k-1k의 조성으로 제조한 다중에멀전의 사진에서는 다중입자가 크고, 수율도 현저히 떨어져 있다. Fig. 5의 결과와 일치한다.

Table 3에 37°C 항온조에서 관찰한 다중에멀전의 안정도를 분리도로서 나타내었다. 2k-4k-2k와 6k-4k-4k의 조성 갖는 copolymer로 제조한 다중에멀전의 안정성이 가장 높은 안정성을 보인다. 이 결과들로부터, PEO의 함량과 PCL의 함량으로, 즉 copolymer의 조성이 다중에멀전에서의 시약 방출을 조절하는 변수로 사용할 수 있음을 알 수 있다.

3.2. 방출 모델식 적용

NaCl 같은 전해질 시약을 내부수상에 용해하고 있는 $W_1/O/W_2$ 다중에멀전은 전해질 시약이 오일상에 용해하지 않기 때문에 오일막에 고체입자가 분산되어 있는 시스템이라고 가정할 수 있

Table 3. Results of Stability Tests of W₁/O/W₂ Multiple Emulsions Prepared with Various PCL-PEO-PCL Triblock Copolymers at 37°C

Multiple emulsion with PCL-PEO-PCL	Time of Observation (Separation Ratio(%))					
	1day	2days	4days	7days	15days	1Month
None	-	-	3.57	53.0	61.73	61.73
PCL-PEO-PCL (20k-20k-20k)	-	-	-	1.28	2.56	3.0
PCL-PEO-PCL (4k-8k-4k)	-	-	-	-	1.28	1.33
PCL-PEO-PCL (1k-4k-1k)	-	4.6	15.4	55.97	64.3	65.0
PCL-PEO-PCL (2k-4k-2k)	-	-	-	-	-	-
PCL-PEO-PCL (6k-4k-6k)	-	-	-	-	-	-
PCL-PEO-PCL (40k-20k-40k)	-	-	-	-	1.37	1.63

다. 따라서 오일 고분자막(oil polymeric membrane)에 분산된 고체입자의 단순화된 시뮬레이션과 유사하다. 이런 고분자 matrix(내부시약의 농도가 외부보다 높을 때)에 분산된 시약 방출에 대한 kinetic 모델이 Higuchi에 의해 다음 식처럼 제시되었다[13].

$$1 - 3\left(\frac{a'}{a_0}\right)^2 + 2\left(\frac{a'}{a_0}\right)^3 = \frac{6DC_s}{Aa_0^2} t \quad (2)$$

여기에서 a₀는 총구의 반경, a'는 아직 시약이 미방출된 부분의 반경, D는 확산계수, C_s는 오일에 대한 시약 용해도 그리고 A는 matrix안에 존재하는 시약의 총양이다.

이 모델이 구형의 형태를 가진 다중에멀전 입자에 적용되었을 때 다음 식들 처럼 표현될 수 있다. A ≫ C_s인 조건에서 구안에 남아있는 시약의 분율은 (a'/a₀)³이고 방출된 시약의 분율 F로 대체할 수 있다.

$$(1 - F)^{1/3} = \left(\frac{a'}{a_0}\right) \quad (3)$$

이 식을 (2)식에 대입하여 정리하면 다음 식으로 나타낼 수 있다.

$$\frac{3}{2} [1 - (1 - F)^{2/3}] - F = \frac{3DC_s}{r_0^2 C_0} t \quad (4)$$

이 식에서 좌측항 $\frac{3}{2} [1 - (1 - F)^{2/3}] - F$ 을 B라 정의하여 다음 식과 같이 노화시간 t에 대해 도표로 나타낼 수 있다. 이 식은 시약의 분배계수와 무관하며, 노화시간에 비례하고 시약의 초기농도에 반비례한다.

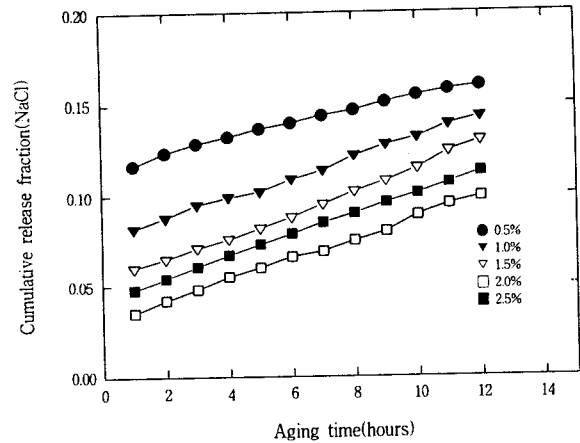


Fig. 9. Release pattern of NaCl from W₁/O/W₂ multiple emulsions prepared with various concentrations of NaCl (NaCl was present in the internal phase).

$$B = \frac{3DC_s}{r_0^2 C_0} t \quad (5)$$

오일상(membrane)에서의 시약 용해도와 확산 계수가 일정하고, 입자크기와 초기농도가 일정할 때 B대 t의 그림은 기울기 $3DC_s/r_0^2 C_0$ 갖는 직선이 된다. 따라서 이 모델의 타당성은 시간과 초기시약 농도를 변화시킴으로써 시험할 수 있다. 만일 초기 시약 농도와 입자 크기가 일정할 때, B대 t의 그림에서 기울기 $3DC_s/r_0^2 C_0$ 갖는 직선이 얻어 진다면 이모델의 타당성이 증명될 것이다. 또한 t가 일정할 때 B대 1/C₀의 그림에서 기울기 $3DC_s t/r_0^2$ 갖는 직선이 얻어 진다면 모델식의 타당성을 알수있다. (5)식에서의 DC_s는 D_e(effective diffusion coefficient)로 대체할 수 있고 기울기에서 계산된다.

이 (5)식을 W₁/O/W₂ 다중에멀전의 내부수상에 용해된 전해질 시약의 방출에 적용하기 위해서는 방출 속도에 미치는 전해질 시약의 농도효과에 대한 고찰이 필요하다. 실제로 확산 조절된 방출에서 전해질 시약의 농도 효과가 중요한 변수로 작용한다.

Fig. 9는 Table 2의 조성으로 PCL-PEO-PCL triblock copolymer없이 제조한 다중에멀전에서 내부수상에 용해된 NaCl의 함량에 따른 NaCl의 방출 거동을 나타낸 것이다. 이 그림에서 내부수상에 용해된 NaCl의 함량이 증가할수록 방출량이 감소함을 보이다가 2.0 wt%의 농도에서 가장 낮은 방출량을 나타내고, 2.5 wt%의 농도에서는 오히려 증가함을 보인다. 이것은 전해질의 염석효과(salting out) 때문이라고 판단되고, 약 2.0 wt%의 농도에서 최대효과가 나타난다[14]. 이 결과에서 (5)식을 내부수상에 NaCl 2.0 wt%의 농도까지 함유하고 있는 다중에멀전의 방출에 적용할 수 있다는 것을 알 수 있다.

Fig. 10과 11은 Table 2의 조성으로 제조한 각 다중에멀전에서 가장 효과가 우수한 6K-4K-6K의 조성 갖는 copolymer를 사용하여 제조한 다중에멀전에서 NaCl의 방출 분율로 계산한 B에 대한 t의 그림으로서 모델식의 시간 의존성을 나타낸 것이다. 이 그림의 직선에서 모델의 타당함을 알 수 있다.

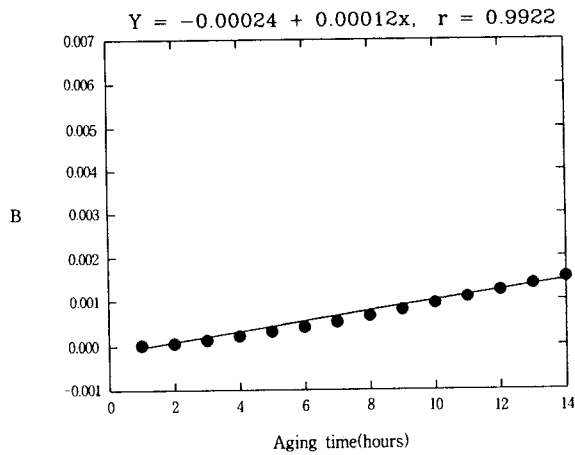


Fig. 10. Plot of B vs. aging time(t) of NaCl released from $W_1/O/W_2$ multiple emulsion prepared with PCL-PEO-PCL(6k-4k-6k) triblock copolymer (NaCl was present in the internal phase).

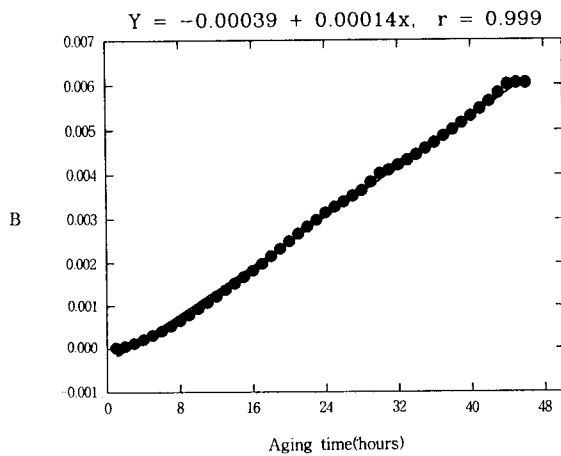


Fig. 11. Plot of B vs. aging time(t) of NaCl released from $W_1/O/W_2$ multiple emulsion prepared with PCL-PEO-PCL(6k-4k-6k) triblock copolymer up to 48 hours of aging time (NaCl was present in the internal phase).

Fig. 10의 14시간까지의 방출 시간에서 상관계수(correlation coefficient)가 0.9922값을 갖는 직선을 얻었고, Fig. 11의 48시간까지의 방출에서는 상관계수가 0.999인 직선을 얻었다. 방출 시간이 길수록 더 높은 상관계수를 보이는 것은 다중에멀전 입자의 안정성이 우수하다는 것을 나타낸다고 생각된다. 여기에서 전도도 측정용 sample 50g 내에 포함된 NaCl의 초기농도 C_0 는 0.6 wt%, r_0 는 약 $2.2 \mu\text{m}$ 이다. 이 값들로 계산한 NaCl의 D_e 값은 $3.23 \times 10^{-16} \text{ gcm}^2/\text{s}$ 이다. 다른 모든 다중에멀전들도 높은 상관계수를 갖는 직선을 나타내었다.

Table 4에 여러 조성의 PCL-PEO-PCL triblock copolymer로 제조한 다중에멀전에서 방출된 NaCl의 B vs. t의 그림에서 얻은 상관계수와 D_e 값을 나타내었다. 1k-4k-1k의 조성 갖는 copolymer로 제조한 다중에멀전은 초기 방출량이 너무 많으

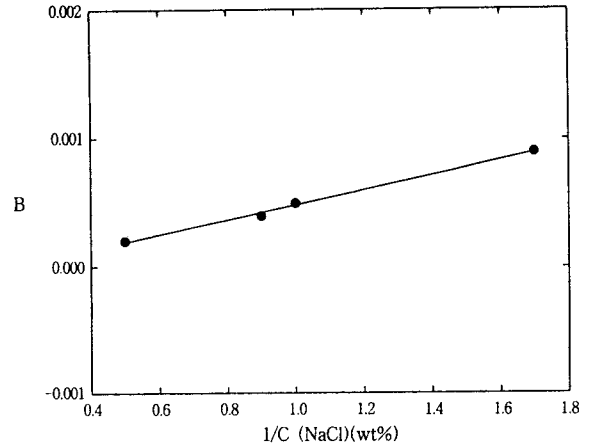


Fig. 12. Plot of B vs. concentrations of NaCl from $W_1/O/W_2$ multiple emulsion prepared with PCL-PEO-PCL(6k-4k-6k) triblock copolymer (The percentage of release was measured 14 hours after preparation).

Table 4. D_e (effective diffusion coefficients) and r(correlation coefficients) of NaCl from $W_1/O/W_2$ Multiple Emulsions Prepared with Various PCL-PEO-PCL Triblock Copolymers

PCL-PEO-PCL copolymer	D_e (effective diffusion coefficient) $\text{g} \cdot \text{cm}^2/\text{s}$	r(correlation coefficient)
None	9×10^{-9}	0.984
2k-4k-2k	2.64×10^{-15}	0.9909
6k-4k-6k	3.23×10^{-16}	0.9922
4k-8k-4k	6.64×10^{-13}	0.9919
20k-20k-20k	4.5×10^{-12}	0.9903
40k-20k-40k	7.2×10^{-13}	0.9802

로 제외하였다. 이 값들은 실험 결과와 잘 일치한다.

만일 본 연구에서 제시된 모델이 타당하다면, 입자 크기와 노화시간 t_a 가 일정할 때 B vs. $1/C_0$ 의 도표서 기울기 $3D_e t_a / r_0^2$ 를 갖는 직선을 나타내야 한다. Fig. 12는 6k-4k-6k의 조성 갖는 copolymer로 제조한 다중에멀전에서 초기 NaCl 농도를 변화시켰을 때 방출되는 NaCl의 방출분율로 계산한 $1/C_0$ vs. B의 값을 도시한 것으로서 모델의 농도 의존성을 나타낸 그림이다. 이 그림은 제조후 14시간 후에 측정된 값으로 나타낸 것이다. 이 그림의 기울기에서 계산한 D_e 값은 $5 \times 10^{-16} \text{ gcm}^2/\text{s}$ 이며, Fig. 10의 시간 변수에서 계산된 D_e 값($3.23 \times 10^{-16} \text{ gcm}^2/\text{s}$)에서 얻은 값과 유사하다. 이 유사성은 어떤 제한된 농도 범위내의 전해질 시약의 농도와 방출 측정시간내에서 제시된 모델식의 타당성을 입증한다.

4. 결 론

PCL-PEO-PCL triblock copolymer를 친유형 유화제 Arlacel P-135가 오일상에 용해되어 있고, 친수형 유화제 Synperonic PE/F127가 외부수상에 용해된 $W_1/O/W_2$ 다중에멀전(multiple emulsion)의 오일상에 용해하여 실험한 결과 안정성 증대와

NaCl의 방출을 지연시키는 효과를 크게 얻었다. 이것은 PCL-PEO-PCL triblock copolymer가 각유화제의 친수부분과 소수부분과의 강력한 계면 복합체를 형성하는 때문이라고 판단된다.

가장 우수한 결과는 2k-4k-2k와 6k-4k-6k의 조성을 갖는 PCL-PEO-PCL triblock copolymer에서 얻었으며, 다중에멀전에서 NaCl의 방출과 확산계수들은 copolymer의 조성 및 함량에 의존하였다. 2k-4k-2k와 6k-4k-6k의 조성을 갖는 triblock copolymer로 제조한 다중에멀전에서 Higuchi의 개정식을 이용하여 측정된 NaCl의 확산계수는 각각 $2.64 \times 10^{-15} \text{ gcm}^2/\text{s}$ 와 $3.23 \times 10^{-16} \text{ gcm}^2/\text{s}$ 를 나타내었다.

다중에멀전의 내부수상에 용해된 전해질 시약인 NaCl의 초기 농도효과를 고찰한 결과, NaCl의 초기 농도의 증가에 따라 방출 속도가 감소함을 알 수 있었고, 따라서 이 다중에멀전에 Higuchi의 개정식을 적용할 수 있었다. 그 결과 실험 시간내에 다중에멀전에서 전해질 시약인 NaCl의 방출은 1차 kinetics를 따름이 증명되었으며, Higuchi의 개정식의 적용 타당성이 입증되었다.

감 사

이 논문은 1995년도 건국대학교 학술진흥처 지원에 의하여 연구되었으므로 이에 감사드립니다.

참 고 문 헌

1. Sachio Matsumoto, Yoshiko Kita, and Daizo Yonezawa, *J. Colloid Interface sci.*, 57, 2, 353-361(1976).

2. Yoshiko Kita, Sachio Matsumoto, and Daizo Yonezawa, *J. Colloid Interface sci.*, 62, 1, 87-93(1977).
 3. Arne F. Brodin, Dalia R. Kavaliunas, and Sylvan G. Frank, *Acta Pharmaceutica Succi*, 15, 1, 1-12(1978).
 4. Satnley S. Davis, *Chemistry and Industry*, 3, 683-687 (1981).
 5. Natalie J. Morris and B. Warburton, *J. Pharm. Pharmacol.*, 34, 687-691(1982).
 6. T. K. Law, T. L. Whateley, and A. F. Florence, *J. of Controlled Release*, 3, 279-290(1986).
 7. Y. Sela, S. Magadassi and N. Garti, *J. of Controlled Release*, 33, 1-12(1995).
 8. Shan Yang Lin and Wen Hsiuwu, *Pharm. Aceta Helv.*, 66, 12, 343-347(1991).
 9. Irja Piirma, "Polymeric Surfactants", Dekker, New York (1992).
 10. Kenneth J. Lissant, "Emulsions and Emulsion Technology", Dekker, New York(1984).
 11. W. J. Herbert, "Multiple Emulsions", *The Lancet*, 771 (1965).
 12. J. A. Omotosho, T. L. Whateley, and A. T. Florence, *J. Microencapsulation*, 6, 183-192(1989).
 13. T. Higuchi, *J. Pharm. Sci.*, 52, 1145(1963).
 14. P. Becher, "Encyclopedia of Emulsion Technology", Marcel Dekker, New York(1983).