

소수성 플라보노이드인 루테올린을 함유한 Ethosome의 제조 및 특성조사

이상민* · 최문재 · 이영무 · 진병석**.†

한양대학교 공과대학 화학공학과, *(주)네비온, **동덕여자대학교 자연과학대학 응용화학과
(2009년 9월 7일 접수, 2009년 10월 7일 채택)

Preparation and Characterization of Ethosome Containing Hydrophobic Flavonoid Luteolin

Sang Min Lee*, Moon Jae Choi, Young Moo Lee, and Byung Suk Jin**.†

Department of Chemical Engineering, Hanyang University, Seoul 133-791, Korea

*Nabion Corporation, Sungnam 462-120, Korea

**Department of Applied Chemistry, Dongduk Women's University, Seoul 136-714, Korea

(Received September 7, 2009; Accepted October 7, 2009)

소수성 플라보노이드인 루테올린의 안정성을 향상시키고 또한 의약이나 화장품 분야에 널리 활용하기 위해서 ethosome에 루테올린 포집을 시도하였다. 편광현미경과 열분석기인 DSC 등을 사용하여 액정의 형성과정이나 열적 특성 등을 관찰하였다. 에탄올에 용해된 레시틴 혼합물에 PBS 완충용액 첨가에 따른 W/O에서 W/O/W로의 상 전환 시점은 전도도 변화로 관측될 수 있었다. Ethosome을 구성하는 성분 및 조성에 따라 입자크기가 달라지는데 레시틴에 루테올린을 10% 정도 혼합하여도 입자크기에 별 영향이 없었다. 루테올린이 ethosome에 포집되었을 때 안정성이 향상되는 효과를 DPPH 실험을 통해 확인하였다. Ethosome의 안정화 효능은 토코페롤 첨가에 의해 더욱 향상되었다.

Entrapment of hydrophobic flavonoid luteolin into ethosome was carried out for improving its stability and making practical application in the field of drug and cosmetics. The formation of liquid crystalline phase and its thermal properties were investigated by polarized optical microscopy and DSC. The phase inversion from W/O to W/O/W was detected by conductivity change with the addition of PBS buffer solution into the ethanol-dissolved lecithin mixture. The particle size change of ethosome with constituent composition was examined, which showed that the incorporation of luteolin into lecithin up to 10% had little effect on the size of ethosome. Enhancement of stability of luteolin by entrapment into ethosome was verified through DPPH test. The stabilization efficacy of ethosome was improved further by the addition of tocopherol.

Keywords: ethosome, hydrophobic, luteolin, stability, liquid crystalline phase

1. 서 론

기존의 여러 경피 전달시스템(transdermal delivery system)들 중에서 리포솜은 생체막의 주요성분인 인지질로 만들어지기 때문에 의약품이나 화장품 등에 가장 적합하게 유용될 수 있는 체형이지만 막 자체의 물리화학적 불안정성, 낮은 유화 안정성, 유효성분의 포집효율(entrapment efficiency) 등이 극히 낮은 등의 문제를 안고 있다. 또한 외부 물질을 차단하는 각질층에 의해 정상적인 피부(intact skin)에서 깊숙하게 침투가 어려워 효과가 제한적인 경우가 많았다.

리포솜의 물리적·화학적 안정성 향상을 위해 콜레스테롤, 스피고마이엔린, 토코페롤 및 보조 계면활성제 등의 성분을 혼합한다든지 리포솜막을 고분자 코팅하고 제조방법, 온도, pH 등을 용도에 맞게 선별하여 제조 하는 등의 다양한 시도가 이루어졌다. 또한 포집효율을

높이기 위해서는 dehydration - rehydration 방법으로 리포솜을 제조하거나 리포솜에 freeze - thawing 과정을 적용한 예도 있다[1-3]. 리포솜의 피부투과를 높이기 위해 기존의 리포솜을 개선한 새로운 형태의 베시클 개발이 이어졌는데 입자 형태가 피부침투 시 각질세포 간 아주 좁은 틈 사이에서 변형이 잘 일어나 경피 투과가 용이하도록 유연하면서도 탄력적(elastic)인 베시클을 만들려는 시도가 이루어졌다[4,5]. 그 예로 transfosome, deformable liposome, ethosome 등 다양한 명칭의 베시클이 개발되었는데[6-11], 실제로 이와 같이 변형된 리포솜은 일반 리포솜에 비해 피부침투가 3~4배 정도 우수하다는 결과를 Trotta 등이 보고하였다[12,13].

Ethosome은 피부투과 증진제로 많이 사용되는 용매인 에탄올에 인지질을 용해시켜서 만들어지는 베시클인데 여기서 에탄올은 베시클막의 유연성을 높여 변형을 유도하면서 계면장력은 낮추고 동시에 각질층의 피부장벽을 낮추는 역할을 하는 것으로 보고 있다[14-16]. Touitou 등[14]은 ethosome이라는 명칭을 처음 사용하고 높은 포집효율과 뛰어난 피부투과 효과를 입증하였지만 그 이전에도 Perrett 등

† 교신저자(e-mail: bsjin@dongduk.ac.kr)

[17]은 proliposome이란 명칭으로 에탄올을 사용하여 리포솜을 쉽게 제조하는 방법을 소개하였고, Kirjavainen 등[18]은 인지질이 에탄올에 용해된 상태로 리포솜을 만들면 피부투과속도가 증가한다는 결과를 발표하였다. 본 연구진 또한 ethosome이 인지질, 에탄올, 물로 구성된 수화 액정형 베시클(hydrated liquid crystalline vesicle)임을 확인하고 ethosome의 포집효율을 높이기 위해 hydration 과정에서 bicontinuous 구조를 유도하고 입자크기와 포집효율에 영향을 주는 요인을 살펴보는 등 ethosome에 대한 체계적인 고찰을 시도하였다[19,20].

앞선 연구에서는 ethosome에 주로 수용성 물질 만을 포집시킨 후 구성 성분과 제조 조건에 따른 액정의 형성 및 베시클 특성, 베시클에 영향을 주는 요인 등을 분석하여 최적의 ethosome제조에 필요한 조건들을 제시하였다. 이번 실험에서는 ethosome에 소수성 물질인 루테올린의 포집을 시도하여 ethosome이 수용성 이외에 소수성 물질도 포집하는 베시클로 만들어질 수 있는지를 살펴보았다. 루테올린(3',4',5,7-tetrahydroxyflavone)은 대부분의 과일, 야채 등의 식물에서 많이 함유되어 있는 플라보노이드 성분으로서 우수한 항산화, 항염, 항알러지 효과가 보고되고 있으며 암을 억제하는 능력 또한 매우 우수하여 의약품, 식품, 화장품 분야에서 활발하게 연구가 진행되고 있는 물질이다[21-23]. 그러나 루테올린은 수용액에 거의 녹지 않는 소수성 물질이어서 다양한 분야에서 널리 활용하는데 어려움이 많고 또한 산화안정성이 낮은 단점을 지니고 있어 이러한 문제들을 해결하기 위해 ethosome에 포집을 시도하였다. 본 연구에서는 우선 루테올린의 첨가에 따른 액정 배열과 베시클 입자 형성의 변화를 살펴보고 첨가량에 따른 영향을 분석하여 소수성 물질인 루테올린을 포집하는 최적의 ethosome를 제조하였다. 이와 더불어 루테올린이 ethosome에 포집되었을 때 산화에 대한 안정성 향상 효과를 살펴보았다.

2. 실험

2.1. 사용 재료

본 연구에서 사용한 인지질은 수소첨가반응을 통해 불포화 성분을 없앤 레시틴(lecithin)으로 포스파티딜콜린(PC) 성분이 95% 이상 들어 있는 Emulmetik 950 (Lucas Meyer)을 사용하였으며 편의상 명칭을 HPC (hydrogenated phosphatidyl choline)로 나타내었다. HPC와 함께 ethosome 베시클 막의 구성 성분으로 쓰이는 콜레스테롤(Ch로 표기)과 토크페롤(To로 표기)은 Sigma 제품을 사용하였다. 실험에 사용한 루테올린(Lu로 표기)은 Wilshire Tech.사 제품을 사용하였다. DPPH (1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl) radical은 Sigma 제품을 구입하여 사용하였다. 이외에도 레시틴을 용해시키는 데 쓰이는 에탄올은 EP급을 사용하였다.

2.2. 사용 기기

Ethosome의 액정상 확인은 Nikon Optiphot2-pol 편광현미경을 사용하여 관측하였고 ethosome입자 형태의 관찰은 SEM을 사용하였다. 시료를 먼저 jet freezing device (JFD 030, BALTEC)을 이용하여 급속 동결하고 이어서 etching (MED 020 GBE, BALTEC)과 백금코팅 과정을 거친 후, -120 °C가 유지되는 상태에서 cryo-SEM (Hitachi S-4700)으로 ethosome입자 모습을 관찰하였다. 입자 크기는 레이저 광 산란 측정 장치인 PSS의 Nicomp 380 모델을 사용하여 측정하였고 액정의 열적특성을 분석하기 위하여 TA사의 DSC (model Q10)를 사용하였다. 전도도 변화는 conductivity meter (Orion model 150)를 사용하였고 DPPH 실험에서 사용되는 UV-vis spectrophotometer는 Shimadzu

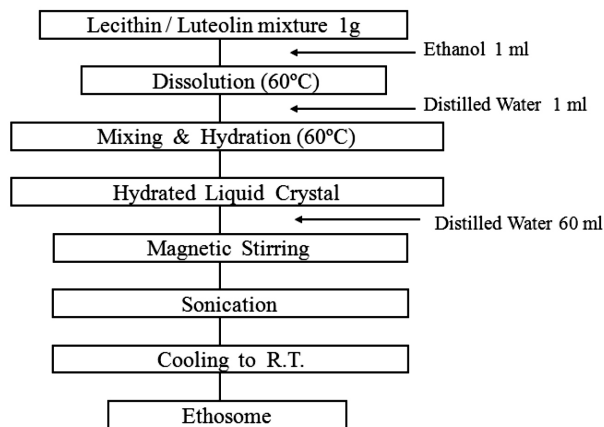


Figure 1. Typical process scheme for the preparation of ethosome containing luteolin.

UV-1650을 사용하였다.

2.3. Ethosome 제조

Ethosome막의 주성분인 HPC와 루테올린을 9 : 1의 비율로 섞은 혼합물 1 g을 에탄올 1 mL와 함께 플라스크에 넣은 후 입구를 마개로 막고 60 °C의 온도가 유지되는 항온조에서 완전히 녹인다. 졸 상태의 용액이 된 상태에서 첫 단계로 증류수 1 mL를 넣고 2 min 이상 자석 교반시키면 수화액정(hydrated liquid crystal)이 형성된다(수화단계). 다음은 액정의 분산단계로 교반기를 계속 돌린 상태로 전단력을 가하면서 정량송액 펌프를 이용 증류수 60 mL를 약 5 mL/min의 속도로 한 방울씩 서서히 첨가하면 수화 액정은 나노 크기의 베시클 형태의 입자로 분산되게 되는데, 이 베시클 입자가 ethosome이다. 항온조에서 위 과정을 총 10 min 가량 진행한 후 플라스크를 bath type의 sonicator에 옮겨 10 min간 초음파를 가한 후 상온으로 옮겨 약 1 h 정도 자석 교반시키면서 서서히 냉각시킨다. 상기한 제조과정은 최적의 ethosome을 만들기 위한 조건을 기술한 것이고, 실험 내용에 따라 온도나 조성 등을 변화시켜가며 여러 ethosome을 만든 후 각각의 특성을 비교하였다. Figure 1에 전형적인 ethosome 제조과정을 요약하여 나타내었다.

2.4. 산화 안정성 측정

루테올린의 항산화 효능은 DPPH radical scavenging activity를 측정함으로써 관별되는데 루테올린이 ethosome에 포집되었을 때 항산화 효능이 안정화되는 효과를 확인하기 위해 시료별로 보관 시간에 따른 활성의 변화를 비교하여 보았다. DPPH 실험은 다음과 같은 방법으로 진행되었다. 루테올린을 에탄올에 0.5 mg/mL 농도로 녹인 후 정제수로 100배 희석하여 최종적으로 5 µg/mL 농도의 수용액으로 만들고 루테올린을 포집한 ethosome 현탁액은 0.2 w/w% 농도로 만들어 보관하였다. 각각을 상온에서 보관하면서 매주 일정량을 채취하여 측정하는데 루테올린 수용액은 그대로 사용하고 루테올린 현탁액은 ethosome 막을 파괴하기 위해 에탄올에 5 µg/mL 농도로 희석하였다. DPPH를 0.2 mM 농도로 에탄올에 용해시킨 후, 이 용액 1 mL에 위 각각의 시료 2 mL를 첨가해서 혼합한 후 실온에서 10 min 동안 반응시킨 후 UV-vis spectrophotometer로 519 nm에서 흡광도를 측정하여 다음 식에 따라 DPPH radical scavenging activity (%)를 구하였다.

$$\text{DPPH radical scavenging activity}(\%) = \left(1 - \frac{S-B}{C}\right) \times 100$$

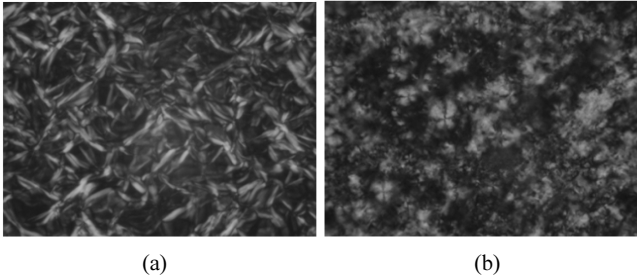


Figure 2. Polarized optical micrographs of (a) lyotropic liquid crystalline phase for HPC/Luteolin (0.9/0.1) g + ethanol (1 mL) at RT (b) hydrated liquid crystalline phase by addition of water into (a) phase at 60 °C.

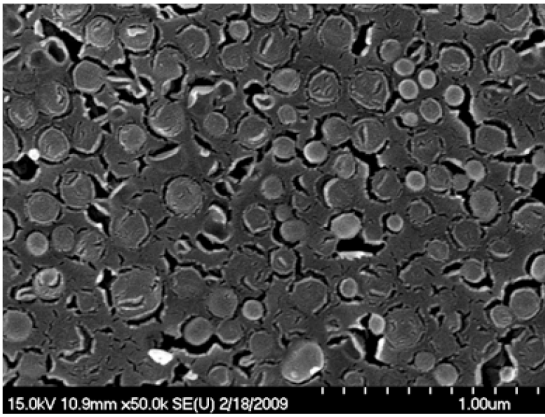


Figure 3. SEM of luteolin entrapped ethosome vesicle.

- S : DPPH 용액에 시료를 첨가한 반응용액의 흡광도
 B : 시료용액의 흡광도
 C : DPPH 용액에 시료를 첨가하지 않은 반응용액의 흡광도

3. 결과 및 고찰

인지질을 고온에서 적당량의 용매에 완전히 녹여 등방성(isotropic) 상태를 만든 후, 온도를 상온까지 낮추거나 또는 물을 첨가했을 때 액정이 형성된다. 인지질이 용매의 의해 유동성을 얻게 되면 낮은 온도에서 분자 간 배열을 형성함으로써 유방성(lyotropic)액정이 만들어진다. 또한 등방성 상태의 인지질에 비용매(non-solvent)인 물을 첨가하면 수화 액정(hydrated liquid crystal)이 형성되는데 지질층 사이로 물층이 교대로 배열되는 bi-continuous 구조의 라멜라층이 만들어진다. Figure 2는 형성된 액정을 편광현미경으로 확인한 모습이다. 인지질인 HPC를 에탄올 용매에 녹여서 형성된 유방성 액정의 모습은 focal-conic fan texture 형태로 확인이 되는데 HPC에 루테올린을 10% 정도 혼합하여도 유사한 모양의 잘 발달된 액정이 관찰된다(a). 수화액정 베시클이 생성되기 시작하는 초기 단계에서의 액정의 모습은 십자축(axial cross)의 구정형 입자(spherulitic droplet) 형태로 관찰된다(b). Figure 3은 루테올린을 포집한 ethosome 입자 모습을 cryo-SEM으로 관찰한 사진으로 구형의 베시클 입자가 잘 형성됨을 알 수 있다.

Figure 4는 물 첨가량에 따른 상 전환(phase inversion)과정을 살펴보기 위한 실험의 결과로 PBS 완충용액 첨가량에 따른 전도도 변화를 살펴본 것이다. HPC와 루테올린 혼합물을 60 °C의 온도에서 에탄올

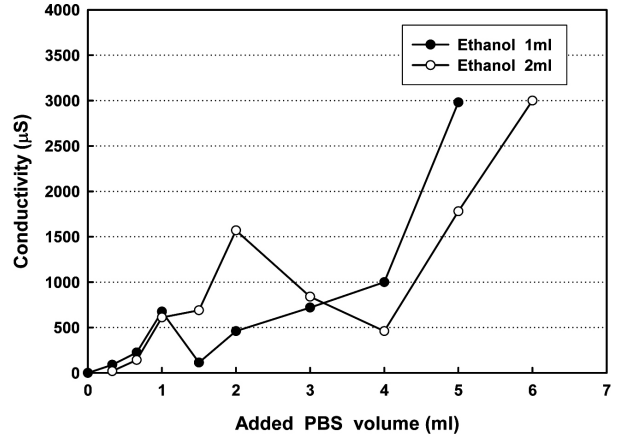
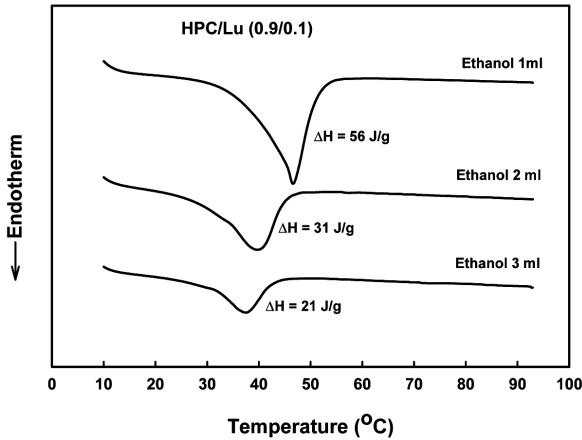


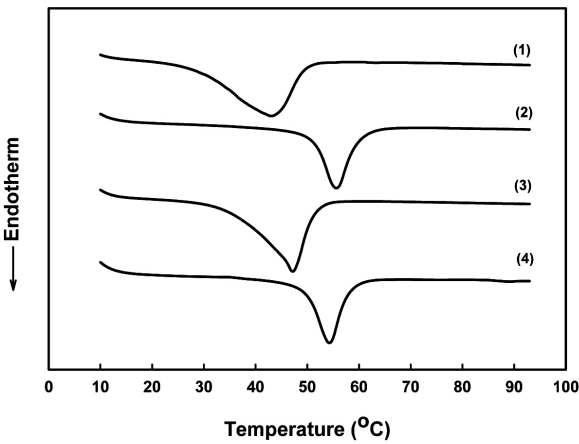
Figure 4. Conductivity change with addition of PBS buffer solution into ethanol-dissolved HPC/Luteolin mixture (0.9/0.1) g.

에 용해한 후 전도도를 측정하면 그 수치 값은 거의 0에 가까운 오일상(oil phase)이 형성된다. 여기에 PBS 완충용액을 서서히 조금씩 첨가하면 오일상 안에 수상이 분산된 W/O 구조가 형성되면서 첨가량에 비례하여 전도도 값이 서서히 증가하게 된다. 하지만 PBS 첨가량을 계속 늘리면 어느 시점에서 W/O 구조에서 bi-continuous 라멜라 층 구조로 상 전환이 일어나고 이 시점에서 전도도 값이 약간 감소하게 된다. 용매로 사용된 에탄올 양에 따라 상 전환이 일어나는데 필요한 PBS 완충용액 첨가량이 달라지는데, 지질 혼합물이 1 mL의 에탄올에 용해된 경우에는 최소한 1 mL 이상의 PBS 완충용액이 첨가되어야 하고 2 mL의 에탄올에서는 2 mL 이상의 PBS 완충용액이 첨가되어야 bi-continuous 라멜라 층 구조로 상 전환이 일어난다. Bi-continuous 라멜라 층 구조에서 PBS 완충용액 첨가량을 더욱 늘리면 생성되었던 라멜라 층 구조가 깨지면서 수상이 연속상이 되고 그 안에 W/O 형태의 입자가 분산되는 형태의 W/O/W 구조가 형성된다. W/O/W 구조로의 상 전환이 일어난 후에는 첨가되는 PBS 완충용액 양에 비례하여 전도도가 다시 증가하기 시작한다. 에탄올 양이 1에서 2 mL로 증가할수록 W/O/W 구조로의 상 전환에 필요한 PBS 완충용액이 1.5에서 4 mL로 각각 증가하는데, 이는 에탄올 양이 많을수록 지질 혼합물 층이 더 많은 양의 수용액을 bi-continuous 라멜라 층 구조 내로 포집시킬 수 있고, 이 라멜라층이 깨지면서 분산상(W/O)-연속상(W) 구조로 변하는데 더욱 많은 수용액이 필요함을 의미하는 것이다.

열 분석기를 사용하여 지질혼합물을 에탄올에 용해시켜 만든 유방성(lyotropic) 액정의 열적특성을 살펴보았다(Figure 5(a)). 지질혼합물 1 g을 용해시키는 에탄올 양을 늘릴수록 용융열 값(ΔH)과 용융온도가 감소함을 알 수 있다. 액정의 결정성은 지질혼합물만의 배열에 의한 것임을 고려해서 지질 혼합물 g 당 용융열 값을 환산했을 때, 에탄올 양을 1, 2, 3 mL로 늘리면 용융열 값은 각각 99, 79, 69 J/g로 감소한다. 에탄올의 용해성은 지질혼합물의 액정 배열을 저해하기 때문에 에탄올이 증가 할수록 액정의 결정화도(degree of crystallinity)와 액정 배열 성분 간 인력이 감소하고 따라서 액정배열을 isotropic 상태로 용융시키는데 필요한 열량과 온도가 감소한다. 지질이 에탄올에 용해되어 형성된 유방성 액정과 에탄올에 용해된 지질에 물을 수화시켜 만들어진 수화 액정(hydrated liquid crystal)의 열적특성을 비교하여 보았다(b). 유방성 액정보다 물이 혼합된 수화 액정의 용융온도가 약 10 °C 정도 증가함을 알 수 있다. 유방성 액정에 물이 혼합되면 액정 배열에 참여하는 지질의 양이 상대적으로 적어지므로 결정화도는 감소



(a)



(b)

Figure 5. DSC thermograms of (a) lyotropic liquid crystalline phase with varying added ethanol volume (b) various liquid crystalline phase with constituent composition (1) HPC 1 g + ethanol 1 mL, (2) HPC 1 g + ethanol 1 mL + water 1 mL, (3) HPC/Lu (0.9/0.1) g + ethanol 1 mL, (4) HPC/Lu (0.9/0.1) g + ethanol 1 mL + water 1 mL.

하지만 지질이 에탄올, 물과 함께 액정배열을 형성하는 경우가 에탄올에만 혼합되어 있는 경우보다 인력이 더욱 강하게 작용함을 예측할 수가 있다. 액정을 구성하는 성분 간에 강한 인력이 작용하여 유동성 (mobility)이 적어지면 무질서도인 엔트로피 값(ΔS)이 작아지므로 용융온도는 상승하게 된다. 루테올린을 HPC에 10% 혼합하면 유방성 액정에서는 용융온도가 다소 상승했는데, 이는 HPC와 루테올린과의 상용성이 존재한다는 결과이다. 다만 물이 혼합된 수화액정에서는 루테올린 혼합에 따른 주목할 만한 변화가 없었다. Figure 6은 HPC와 루테올린의 혼합비율에 따른 유방성 액정과 수화 액정 각각의 용융열 값의 변화를 비교한 것이다. 특이한 사항은 유방성 액정, 수화 액정 모두에서 HPC에 루테올린 10%까지 혼합하여도 액정의 용융열 값에는 그다지 큰 변화는 없지만 20%, 30% 혼합한 경우에는 용융열 값이 크게 감소함을 알 수 있다. 성분이 다른 두 물질을 혼합하면 혼합비율에 따라 두 물질 간 상용성(compatibility)이 달라진다. HPC에 루테올린을 10% 정도 혼합하면 두 물질 간 상용성이 유지되어 루테올린도 HPC와 함께 액정 배열에 참여하지만 20% 이상으로 혼합한 경우에는 두 물질 간 상용성이 떨어지면서 루테올린이 HPC의 액정 배열을 저

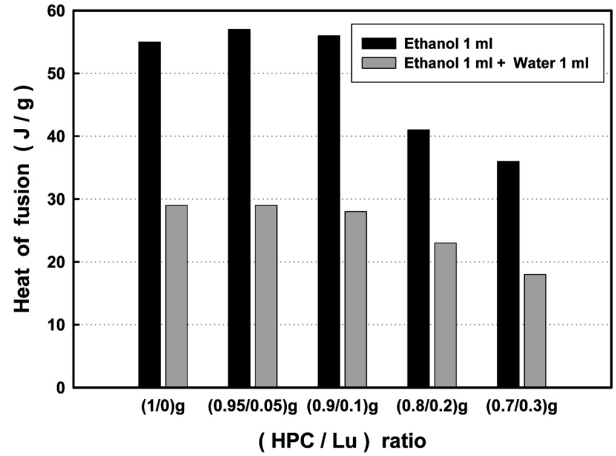


Figure 6. The change in fusion heat of liquid crystalline phase with constituent composition.

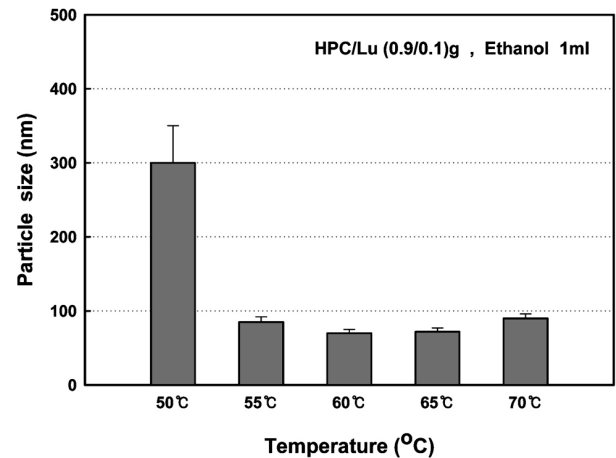


Figure 7. Effects of preparation temperature on the particle size of ethosome containing luteolin.

해하는 일종의 불순물로 존재하게 되어 결정화도가 크게 감소하고 이는 용융열 값의 감소로 나타난다.

Ethosome의 제조 조건이나 구성성분 등을 달리하였을 때 최종 입자의 크기의 변화를 살펴보았다. Figure 7에서 모든 ethosome 제조 시 온도는 최소한 55 °C 이상을 유지해야 100 nm 이하 사이즈의 ethosome을 만들 수 있다. 온도를 50 °C로 유지할 경우, 지질은 에탄올에 완전히 용해되지만 여기에 물이 첨가되어 수화과정이 진행될 때 액정 구조로의 전환에 필요한 유동성이 충분하지 않아 라멜라 층 액정배열이 제대로 조밀하게 이루어지지 못하고 이로 인해 최종적으로 입자가 크게 형성된다. Figure 8은 에탄올의 양과 HPC/루테올린 혼합비율을 변화시켰을 때 입자의 크기변화를 나타낸 것이다. 에탄올과 루테올린의 혼합비율이 높아질수록 입자사이즈가 크게 증가함을 알 수 있다. 에탄올 양이 가장 적은 1 mL일 때 비교적 안정적인 크기의 입자가 형성되는데 특히 루테올린을 10%까지 혼합하여도 HPC로만 제조된 ethosome과 거의 비슷한 크기인 100 nm 이하의 입자크기가 유지되었다. 앞서의 열분석 실험에서 루테올린을 10%까지 혼합하여도 액정의 용융열 값은 크게 변하지 않은 결과와 종합해 볼 때 10% 정도의 루테올린 첨가는 HPC의 액정배열에 거의 영향을 미치지 않고 이로 인해 입자크기도 순수 HPC와 거의 동일한 수준으로 유지됨을 알 수 있다.

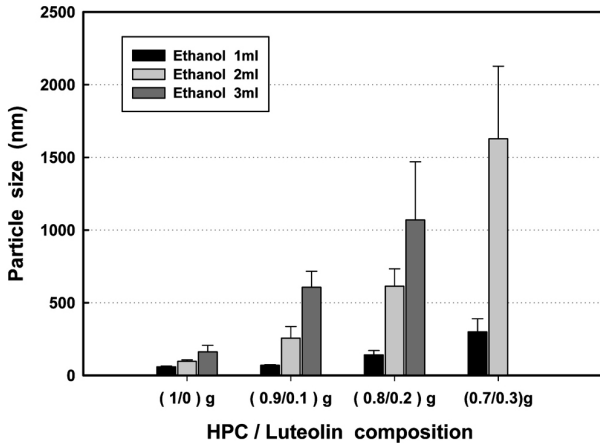


Figure 8. Particle size change of ethosome with addition of luteolin into HPC.

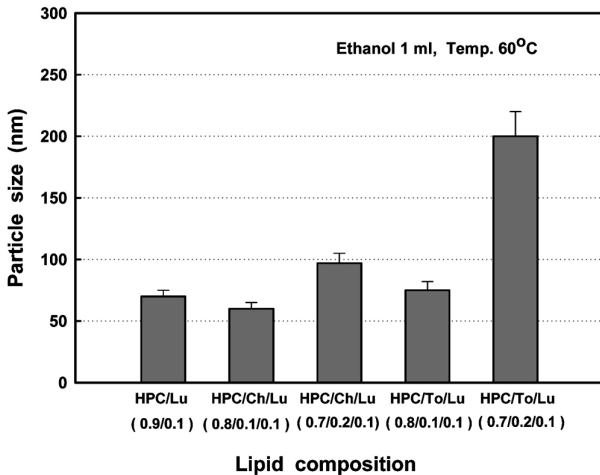


Figure 9. Particle size change of ethosome with addition of cholesterol and tocopherol into HPC/luteolin mixture.

따라서 안정한 액정배열이나 수직 나노의 입자크기 등을 고려한다면 에탄올은 첨가량을 최소화하고 소수성인 루테올린은 10% 정도로 HPC에 혼합 사용하여 ethosome을 만드는 것이 가장 바람직하다. 루테올린을 10%로 고정하고 HPC에 콜레스테롤과 토코페롤을 각각 비율을 달리하여 혼합했을 때 형성된 ethosome의 입자크기를 살펴보았다(Figure 9). 전체 중 10% 비중의 콜레스테롤 또는 토코페롤 첨가는 입자크기 변화에 그다지 큰 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다. 하지만 20%까지 비율을 늘려갔을 때 입자크기가 크게 증가하고 특히 토코페롤은 콜레스테롤에 비해 큰 폭으로 입자크기가 증가하였다. 이는 토코페롤이 콜레스테롤에 비해 HPC와의 상용성이 떨어지기 때문인데 이미 콜레스테롤은 HPC와 서로 얽혀진 이중층(interdigitated bilayer)을 형성하면서 HPC와의 상용성을 갖는다는 많은 보고가 있었다[24-26].

루테올린을 ethosome에 포집시켰을 때 루테올린의 항산화 효능이 안정화되는 효과를 DPPH 실험을 통해 확인해 보았다(Figure 10). 루테올린을 에탄올에 녹인 후 다량의 물속에 용해시켜 25 °C 오븐에서 5주간 보관했을 때 루테올린의 항산화 효능이 30% 가까이 감소하지만 ethosome에 포집시켜 같은 기간 동안 보관했을 때는 항산화 효능이 13% 정도 감소했다. 루테올린이 ethosome에 포집된 경우는 분자간 규칙적 배향을 갖는 액정 구조 속에 갇힘으로써 상대적으로 분자

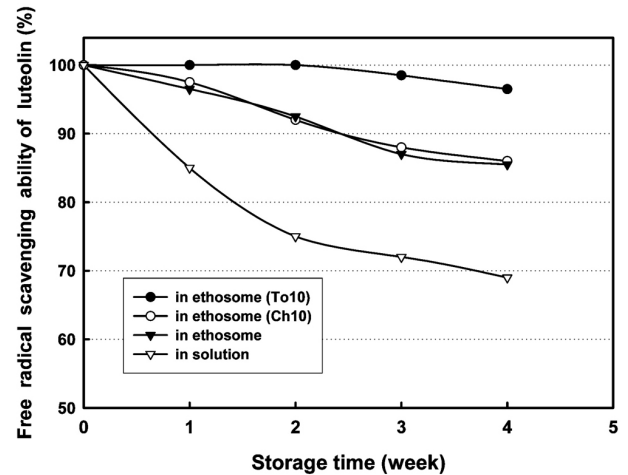


Figure 10. The change of free radical scavenging ability of luteolin with storage time.

의 운동성이 적어지고 ethosome 막 자체가 외부로부터의 산화 요인을 차단하는 역할을 함으로써 막 내에 포집된 불안정한 물질의 안정성을 향상시키는 특성을 나타내게 된다. Ethosome 막 구성 성분으로 토코페롤을 첨가한 경우는 루테올린의 안정성이 더욱 향상, 5주 후에도 항산화 효능이 95% 이상으로 유지되는 것을 확인할 수 있었다. 토코페롤은 산화 반응 중에 발생하는 활성 자유 라디칼(active free radical)을 안정화 시키는 산화 안정제(antioxidant)의 특성이 있으므로 루테올린의 안정화에 더욱 효과를 나타내게 된다.

4. 결 론

본 연구에서는 ethosome에 소수성 플라보노이드인 루테올린의 포집을 시도하였다. 루테올린을 HPC와 함께 에탄올에 녹인 후 수화과정과 분산과정을 거쳐 수화 액정형 베시클인 ethosome을 만들고 편광 현미경과 SEM을 사용하여 액정 배열과 최종 입자 형태를 관측하였다. 루테올린을 최대한 많이 함유하는 최적상태의 ethosome을 만들기 위하여 루테올린 및 에탄올 함량 변화에 따른 특성의 변화를 관측하였다. 안정한 액정배열이나 수직 나노의 베시클 입자크기 등을 고려한다면 에탄올은 지질 혼합물 1g을 녹일 수 있는 최소 함량인 1 mL가 가장 적당하고 루테올린은 10% 정도로 HPC에 혼합하여 ethosome을 만드는 것이 가장 바람직하다. Ethosome을 구성하는 막의 성분으로 토코페롤을 10% 비중으로 혼합하면 베시클 입자크기는 별로 변하지 않으면서 ethosome 안에 포집되어 있는 루테올린을 더욱 안정화하는 효과를 얻을 수 있었다.

참 고 문 헌

1. C. Kirby and G. Gregoriadis, *Bio/Technology*, **2**, 979 (1984).
2. O. Braun-Falco, H. C. Korting, and H. I. Maibach, *Liposome Dermatics*, ed. K. Thoma and U. E. Jocham, 150, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg (1992).
3. G. Gregoriadis, *Liposome Technology 2nd*, CRC Press, Florida (1993).
4. V. M. Knepp, R. S. Hinz, F. C. Szoka, and R. H. Guy, *J. Control. Release*, **5**, 211 (1988).
5. V. M. Knepp, F. C. Szoka, and R. H. Guy, *J. Control. Release*,

- 12, 25 (1990).
6. M. E. Planas, P. Gonzalez, L. Rodriguez, S. Sanchez, and G. Cevc, *Anesth. Analg.*, **75**, 615 (1992).
 7. G. Cevc and G. Blume, *Biochim. Biophys. Acta*, **1104**, 226 (1992).
 8. G. Cevc, A. Schatzlein, and G. Blume, *J. Control. Release*, **36**, 3 (1995).
 9. G. Cevc, G. Blume, A. Schatzlein, D. Gebauer, and A. Paul, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **18**, 349 (1996).
 10. G. Cevc, G. Blume, and A. Schatzlein, *J. Control. Release*, **45**, 211 (1997).
 11. A. Paul, G. Cevc, and B. K. Bachhawat, *Eur. J. Immunol.*, **25**, 3521 (1995).
 12. M. Trotta, E. Peira, F. Debernardi, and M. Gallarate, *Int. J. Pharm.*, **241**, 319 (2002).
 13. M. Trotta, E. Peira, M. E. Carlotti, and M. Gallarate, *Int. J. Pharm.*, **270**, 119 (2004).
 14. E. Touitou, N. Dayan, L. Bergelson, B. Godin, and M. Eliaz, *J. Control. Release*, **65**, 403 (2000).
 15. E. Touitou, B. Godin, and C. Weiss, *Drug Dev. Res.*, **50**, 406 (2000).
 16. E. Touitou, V. M. Meidan, and E. Horwitz, *J. Control. Release*, **56**, 7 (1998).
 17. S. Perrett, M. Golding, and W. P. Williams, *J. Pharm. Pharmacol.*, **43**, 154 (1991).
 18. M. Kirjavainen, A. Urtti, R. Valjakka-Koskela, J. Kiesvaara, and J. Monkkonen, *Eur. J. Pharm. Sci.*, **7**, 279 (1999).
 19. B. S. Jin, Y. M. Han, K. H. Lee, and M. J. Choi, *J. Korean Ind. Eng. Chem.*, **15**, 205 (2004).
 20. B. S. Jin, S. M. Lee, and K. H. Lee, *J. Korean Ind. Eng. Chem.*, **17**, 138 (2005).
 21. E. Park, S. Kum, C. Wang, S. Y. Park, B. S. Kim, and G. Schuller-Levis, *Am. J. of Chinese Medicine*, **33**, 415 (2005).
 22. A. Xagorari, A. Papapetropoulos, A. Mauromatis, M. Economou, T. Fotsis, and C. Roussos, *J. of Pharm. and Experimental Therapeutics*, **296**, 181 (2001).
 23. A. Kotanidou, A. Xagorari, E. Bagli, P. Kitsanta, T. Fotsis, A. Papapetropoulos, and C. Roussos, *Am. J. of Respiratory and Critical Care Medicine*, **165**, 818 (2002).
 24. S. B. Kulkarni, G. V. Betageri, and M. Singh, *J. of Microencapsulation*, **12**, 229 (1995).
 25. X. Armengol and J. Estelrich, *J. of Microencapsulation*, **12**, 525 (1995).
 26. R. Arshady, *Microspheres Microcapsules & Liposomes*, ed. G.V. Betageri, and S. B. Kulkarni, 489, Citus Books, London (1999).