

수용성 약물이 포함된 $W_1/O/W_2$ (Water-in-Oil-in-Water) 다중유화의 안정성: 내부수상에 포함된 약물의 효과

유 영 태[†] · 임 소 영

건국대학교 공과대학 공업화학과

(1996년 8월 30일 접수)

Stability of $W/O/W$ Multiple Emulsions Containing Water Soluble Drugs: Effect of Drug in the Inner Aqueous Phase

Youngtai Yoo[†] and So-Young Lim

Department of Industrial and Engineering Chemistry, KonKuk University

93-1 Mojin-dong, Kwangjin-gu, Seoul 143-701, Korea

(Received August 30, 1996)

요약: 본 연구에서는 $W_1/O/W_2$ 다중유화의 내부수상에 도입한 $MgSO_4$, 5-fluorouracil, rose bengal 등의 세 가지 유형의 약물이 다중유화의 형성과 안정성에 미치는 효과를 현미경에 의한 관찰과 내상의 방출속도, 점도 측정을 통하여 조사하였다. 내부수상에 모델약물로 $MgSO_4$ 를 도입한 경우에 초기에는 다중유화가 형성되었으나 삼투압차에 의한 파괴작용으로 장기적인 측면에서 불안정함을 알 수 있었다. 수용성 유기물질인 rose bengal을 모델약물로 하였을 때, 1차 유화 과정에서 내부수상의 부피가 오일상보다 커짐에 따라 O/W 에멀전으로 상전환이 일어나는 현상이 관찰되었다. 그 이유는 rose bengal이 수상뿐 아니라 오일상에도 용해되는 양친매성에 의해 계면에서 친수성 계면활성제로 작용하여 소수성 계면활성제의 기능을 저하시킨데 기인한 것으로 생각된다. 반면, 오일상에 용해되지 않는 5-fluorouracil의 경우에는 이와 같은 상전환은 일어나지 않음을 발견하였다. Rose bengal이 용해된 내부수상에 전해질이나 겔화제를 도입함으로써 상전환 현상을 억제하고, 안정한 $W_1/O/W_2$ 다중유화를 제조할 수 있었다. 겔화제인 gelatin이 rose bengal과 함께 내상에 포함된 경우 내상의 방출속도가 현저히 감소하고, 안정성이 향상되는 경향을 보인 것은 W_1/O 계면에서 계면활성제와 gelatin의 결합에 의해 견고한 계면이 형성되어 다중유화 입자에서 상간의 물질이동이 제한되었기 때문으로 해석된다.

ABSTRACT: The effect of model drugs on the stability of $W_1/O/W_2$ multiple emulsions was studied by the methods of microscopic observation, release of inner water phase and viscosity measurement. $MgSO_4$, 5-fluorouracil and rose bengal are incorporated in the inner aqueous phase of multiple emulsions as model drugs. The results revealed that the presence of $MgSO_4$ increased the dispersability of W_1 phase in the oil phase and stability of the multiple emulsions. However, long term stability was not achieved due to the osmotic pressure gradient across two water phases. In contrast, extremely unstable emulsion was obtained in the case of rose bengal which has an amphiphilic nature. Phase inversion to O/W_1 was frequently observed during the primary emulsification process as the aqueous phase increased. It was speculated that rose bengal having hydrophilic surfactant-like structure interferes with hydrophobic surfactant at oil/inner water interface. In an effort to afford a stable emulsion with rose bengal-like drug and electrolyte, gelatin was introduced in the inner water phase. It

was found that physical stability of multiple emulsion was remarkably enhanced when gelatin was added to the inner aqueous phase, which might be attributed to the formation of more coherent W_1/O interfaces inhibiting transfer of phases.

Keywords: *W/O/W multiple emulsion, encapsulation, gelatin, drug delivery, viscosity.*

서 론

$W_1/O/W_2$ 에멀전은 오일상에 수상(W_1)이 분산되어 있는 1차 에멀전(W_1/O)을 친수성 계면활성제가 포함되어 있는 외부수상(W_2)에 재분산시킨 시스템이다. 이러한 에멀전은 내부수상에 수용성 약물을 쉽게 도입할 수 있고, 내부수상과 외부수상 사이에 존재하는 오일상이 "liquid membrane" 역할을 하여 약물의 방출조절시스템(controlled release system)으로의 응용가능성이 제시되었다. 그러나 이러한 장점에도 불구하고 액상간의 계면 면적의 증가로 계 전체의 자유에너지가 커져 빠른 시간 내에 O/W_1 에멀전으로 파괴되는 문제점이 있기 때문에 아직까지 실용화되지 못하고 있다.

기존의 W/O 에멀전은 약물을 포함한 수상의 부피분율이 증가함에 따라 점도가 급격히 상승하여 주사에 의한 투여가 어렵고 방출속도가 지나치게 느린 점이 단점으로 지적되어 왔다. 이에 대한 개선책으로 Herbert가 $W_1/O/W_2$ 다중유화를 제안한 이래, 많은 연구자들에 의해서 안정성 향상과 내부수상에 분산된 약물의 방출경로를 밝히려는 노력이 계속되어 왔다.¹ Matsumoto 등은 오일상에 존재하는 계면활성제의 micelle을 통해 내부수상에서 외부수상으로의 용질의 이동이 이루어지며, 특히 이 과정에서 약물의 방출속도는 오일상과 수상의 계면활성제의 농도, 오일상의 두께와 내부수상과 외부수상의 삼투압차에 의해 영향을 받는다고 보고하였다.²⁻⁴ 그러나 일반적인 $W/O/W$ 에멀전에서의 약물방출 경로는 두 수상 사이에 존재하는 오일층을 통한 확산보다는 에멀전 시스템 자체의 붕괴에 따른 방출이 더욱 지배적이다. 이 경우에는 약물의 방출속도를 조절할 수 없기 때문에 W_1/O 계면을 강화시켜 오일상을 통한 약물의 서방성 방출을 도모하려는 연구가 많이 이루어져 왔다. Florence 등은 내부수상에 용해시킨 polyacrylic acid나

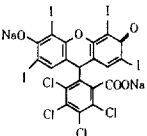
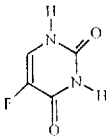
polaxomer의 γ -irradiation을 통한 가교결합으로 계면을 강화하였고, Garti 등은 silicone계 고분자 계면활성제를 이용하여 물리적으로 안정한 계면막을 형성하였다.⁷ 또한 Vaziri 등은 내부수상에 천연고분자인 gelatin, cherry gum 등을 도입하여 다중유화의 안정성을 향상시킨 예를 보고하였다.¹⁰ 내부수상에 함유된 약물도 다중에멀전의 안정성과 방출메카니즘에 많은 영향을 주는 것으로 알려졌는데 대부분의 연구에서 모델약물의 선정은 분석상의 어려움으로 전해질에 국한되었다. Seiller 등은 여러 가지 전해질을 모델약물로 사용한 실험에서 그 방출거동이 고분자 매트릭스를 통한 약물의 방출거동과 유사함을 Higuchi의 release kinetic모델을 사용하여 증명한 바 있다.^{8,9}

본 연구에서는 $MgSO_4$ 와 5-fluorouracil (5-FU), rose bengal 세 종류의 모델약물을 내부수상에 도입하여 제조된 에멀전 입자의 형태를 관찰함으로써 약물의 구조 및 용해도가 에멀전의 형성에 미치는 영향을 알아보았다. 특히 5-fluorouracil과 rose bengal은 수용성 유기약물의 전형적인 예로서 전자는 비극성인 오일상에 용해되지 않는 반면 후자는 오일상에도 용해되는 특성을 갖고 있다. 아울러 기존의 연구에서 다중유화 안정제로 내부수상에 도입되었던 수용성 천연고분자인 gelatin을 약물이 포함된 $W/O/W$ 에멀전에 적용하여 보았다.

실 험

시료 및 시약. 본 실험에서는 수상으로 증류수, 오일상으로는 liquid paraffin (Grade #70, WITCO)을 사용하였다. 1차 유화제로는 비이온성 유화제인 sorbitan monooleate (Span 80, ICI)를, 2차 유화제로는 polyoxyethylene sorbitan monooleate (Tween 80, HLB 14.7, ICI)을 사용하였다. 내부 수상의 안정화제로는 gelatin (Hanawa Pure Chem.)을 사용하

Table 1. Chemical Structure and Molecular Weight of Model Drugs

model drugs	chemical structures	M.W.	manufactures
rose bengal		1049.84	Junsei Chem.
5-fluorouracil		130.0	Sigma Co.
magnesium sulfates	MgSO ₄ · 7H ₂ O	246.38	Cameleon Chem.

였고, 모델약물로는 rose bengal (Junsei Chem.)과 5-fluorouracil (Sigma Chem.), 무기염제인 MgSO₄ (Chameleon Chem.)를 사용하였다. Table 1에서는 각 모델약물의 구조를 나타내었다.

W₁/O/W₂ 에멀전의 제조. W₁/O/W₂ 다중에멀전은 Herbert의 2단계 공정을 사용하여 제조하였다. 첫 번째 단계로서 소수성 유화제인 Span 80이 5 wt%의 농도로 용해되어 있는 liquid paraffin에 모델약물이 용해된 수용액을 서서히 첨가하면서 homomixer (Ingenieurbuero CAT)를 사용하여 8000 rpm으로 상온에서 5분간 교반하였다. 두 번째 단계에서는 위와 같은 방법으로 제조된 1차 에멀전을 친수성 계면활성제로 Tween 80이 10 wt% 농도로 용해되어 있는 수상에 서서히 첨가하면서 2000 rpm으로 상온에

서 10분간 교반하였다. 모든 에멀전의 부피분율은 1차 에멀전의 경우 분산상과 연속상의 비가 2 : 1 ($\phi_{w/o}$ = 0.67)로, 2차 에멀전의 경우는 3 : 2 ($\phi_{w/o/w}$ = 0.6)로 하여 제조하였다. 이와 같이 제조된 W₁/O/W₂ 각 상의 세부 조성은 Table 2와 같다.

점도의 측정. 에멀전의 점도는 제조 직후 Brookfield viscometer (LVF, Model # 103661)로 측정하였다. 이 때의 spindle은 점도에 따라 1차 에멀전의 측정시는 LV No. 1, 2차에멀전 측정시에는 LV No. 4를 이용하였고, 모두 30 rpm, 23±1 °C의 조건에서 측정하였다.

에멀전의 안정성 측정. W₁/O/W₂ 다중유화에서 내부수상의 방출속도는 유화용액 제조 즉시 눈금 실린더에 용액을 넣어 봉한 뒤, 시간에 따라 계면이동에 의하여 얻어진 하부의 분리상 중 수상의 부피분율을 측정하였다. 다중에멀전의 시간의 따른 형태변화는 증류수로 희석한 W/O/W 에멀전을 광학현미경 (MEIJI TECHNO Co. Ltd.)에 부착한 CCD color camera (Watec Wat-202B)를 이용하여 관찰하였다.

결과 및 고찰

내상에 도입된 모델약물이 에멀전 형성에 미치는 효과. 본 실험에 사용한 모델약물로는 rose bengal, 5-fluorouracil과 MgSO₄를 내부수상에 각각 용해시켜 사용하였으며 그 조성을 Table 2에 나타내었다. Table 3은 여러 모델약물을 포함하여 제조한 1차와 2차 에멀전의 점도를 측정 한 것이다. 전해질을 내상

Table 2. Ingredients of W₁/O/W₂ Multiple Emulsions

			Formula 1	Formula 2	Formula 3	Formula 4
primary emulsion	W ₁	dispersed phase	water 120 g	water 120 g	water 120 g	water 120 g
		model drug	none	rose bengal 0.12 g	5-fluorouracil 0.6 g	MgSO ₄ 0.6 g
	oil	continuous phase	liquid paraffin 57 g	liquid paraffin 57 g	liquid paraffin 57 g	liquid paraffin 57 g
		surfactant	Span 80 3 g	Span 80 3 g	Span 80 3 g	Span 80 3 g
multiple emulsion	W ₂	continuous phase	water 109.6 g	water 109.6 g	water 109.6 g	water 109.6 g
		surfactant	Tween80 10.4 g	Tween 80 10.4 g	Tween 80 140 g	Tween 80 10.4 g

Table 3. Viscosity of W_1/O Primary and $W_1/O/W_2$ Multiple Emulsions Containing Various Model Drugs in Inner Aqueous Phase

	Formula 1	Formula 2	Formula 3	Formula 4
primary emulsion*	4440	255 (phase inversion to O/W_1 emulsion)	3900	5360
multiple emulsion** ($W_1/O/W_2$)	62	—	51	105

* Spindle : No. 4, rpm: 30, Temp.: $23 \pm 1^\circ \text{C}$.** Spindle : No. 1, rpm: 30, Temp.: $23 \pm 1^\circ \text{C}$.

에 첨가한 Formula 4는 1차 유화과정에서 수상이 첨가됨에 따라 급격히 점도가 상승하면서 W_1/O 에멀전이 형성되었다. 그러나 내상에 rose bengal을 모델약물로 사용한 Formula 2에서는 1차 유화시 첨가된 수상의 양이 증가함에 따라 O/W_1 에멀전으로

의 반전을 일으켰고, 5-fluorouracil을 모델약물로 도입한 Formula 3과 내부수상에 용질이 용해되지 않은 Formula 1의 경우에는 점도가 비교적 낮은 1차 에멀전이 얻어졌다.

1차 유화에서 생성된 W_1/O 에멀전의 점도는 2차 에멀전 형성에 있어서 중요한 인자로 작용하는 것으로 보인다. 1차 에멀전의 점도가 높은 것은 분산된 내부수상과 오일상 사이의 계면 결합력이 강하다고 볼 수 있으며 분산상의 밀도가 높고, rigidity가 크기 때문에 2차 에멀전의 제조시 상대적으로 안정한 입자를 형성하며 오랜 시간에 걸쳐 초기의 모양을 유지한다. 반면 rose bengal과 같은 유기약물을 내상에 포함한 경우 다중유화제가 얻어지지 않았으며 일부가 Fig. 1 (B)와 같이 지름 $5 \mu\text{m}$ 이하의 작은 다중유화 입자를 일시적으로 형성하였으나 곧 오일과 수상이 분리되어 O/W 단순유화로 전환되었다. 내상에 약물로 5-fluorouracil을 도입하였을 경우 (Formula 3)에는

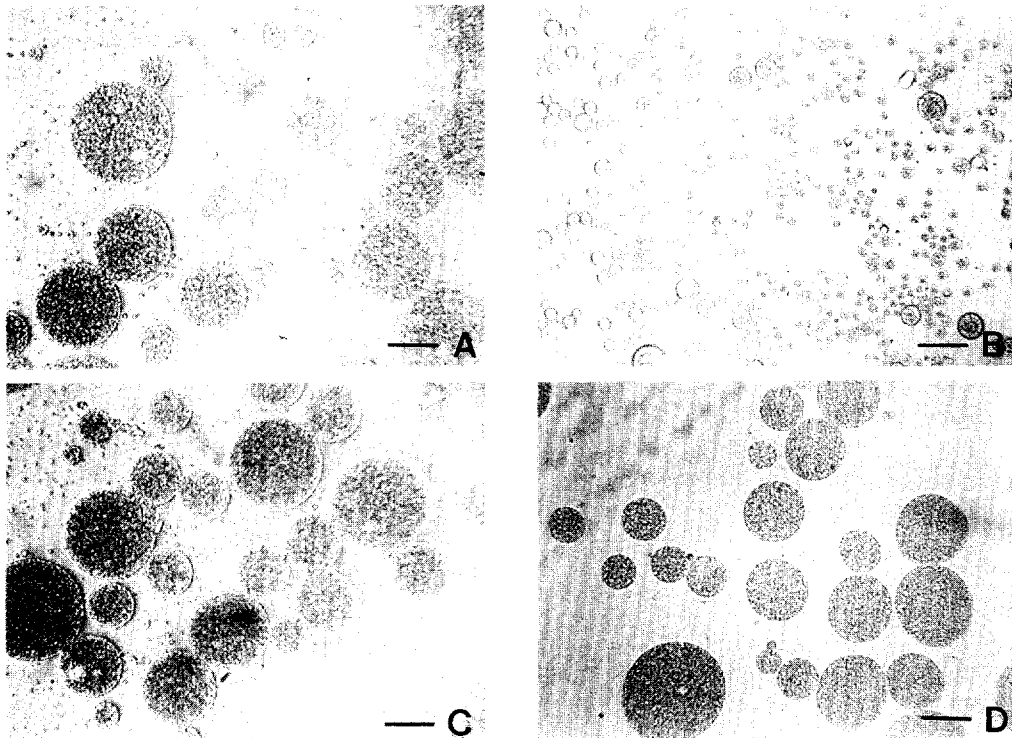
**Figure 1.** Photomicrographs of $W_1/O/W_2$ multiple emulsions containing various model drugs in inner aqueous phase; (A) none, (B) 0.1 wt% rose bengal, (C) 0.5 wt% 5-fluorouracil, and (D) 0.5 wt% MgSO_4 , scale bar = 25 micron.

사진 (C)에서 보듯이 1차 유화용액 (W_1/O)이 2차 유화시 대부분이 W_2 상에 분산된 다중유화 입자를 형성하였으나 W_1/O 다중유화 입자로 전환되지 못하고 파괴되어 유리된 오일입자를 현미경상에서 관찰할 수 있었다. 전해질을 내상에 도입한 Formula 4 (D)는 유리 오일상이 거의 발견되지 않아 2차 유화시에 1차 유화의 점도가 다중유화 형성에 직접적인 영향을 미치는 것을 알 수 있다. 반면, Formula 1(A)는 유리된 오일상이 많이 존재하는 것을 볼 수 있었으며 rose bengal과 같은 수용성 유기물질은 W_1/O 계면에 농축되어 계면장력을 감소시키는 효과를 가져와 1차 유화시 수상의 비율이 낮을 때는 W_1/O 에멀전 형성을 촉진하였으나 2차 유화 후 다중유화 입자의 안정성은 매우 낮은 것으로 관찰되었다. 내부 수상의 모델약물로 rose bengal을 도입하여 제조한 1차 에멀전의 형태는 증류수에 분산시켜 파악할 수 있었다. 즉, 1차 유화에서 W_1/O 에멀전이 형성되면 증류수에 희석되지 않으나, O/W_1 이 형성되면 증류수에 희석된다. 이와 같은 실험을 통하여 오일상에 첨가되는 rose bengal이 용해된 수상의 부피가 오일상을 초과하게 되면 순간적으로 W_1/O 에멀전이 형성되었으나, 곧 O/W_1 에멀전으로 반전 (phase inversion)을 일으키는 것을 확인할 수 있었다. 0.1 wt% rose bengal 수용액이 5 wt%의 Span 80이 용해된 liquid paraffin에 분산되어 일시적으로 W_1/O 를 형성할 수 있는 부피분율 ($\phi_{w/o}$)은 0.57 이하였다 (Fig. 2). $\phi_{w/o}=0.57$ 부근에서 생성된 1차 에멀전은 급격한 점도의 상승과 함께 분산상과 연속상의 구분이 어려운 일시적인 겔상태가 되며 곧 연속상과 분산상의 반전이 일어났다. 수상의 부피분율이 이 범위를 초과하게 되면 1차 유화시에 이미 상반전이 일어나 점도의 급격한 감소가 관찰되었다.

같은 수용성 유기약물임에도 5-fluorouracil이 rose bengal보다 높은 수상비율에서 1차 유화가 용이하고 형성된 다중유화가 안정성을 갖는 이유는 용해도와 구조적 차이에 기인하는 것으로 보인다. 두 가지 약물 모두 친수성 원자단을 가지고 있으며 수상의 표면장력을 낮추는 것으로 나타났다. 이점에서 전해질계 약물인 $MgSO_4$ 가 초기에 형태성이 우수한 다중유화를 형성하는 것과 비교된다. Rose bengal과 5-fluorouracil의 차이점은 Table 1에서 보인 바와

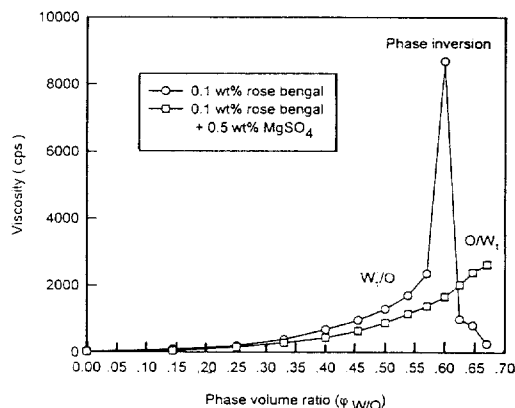


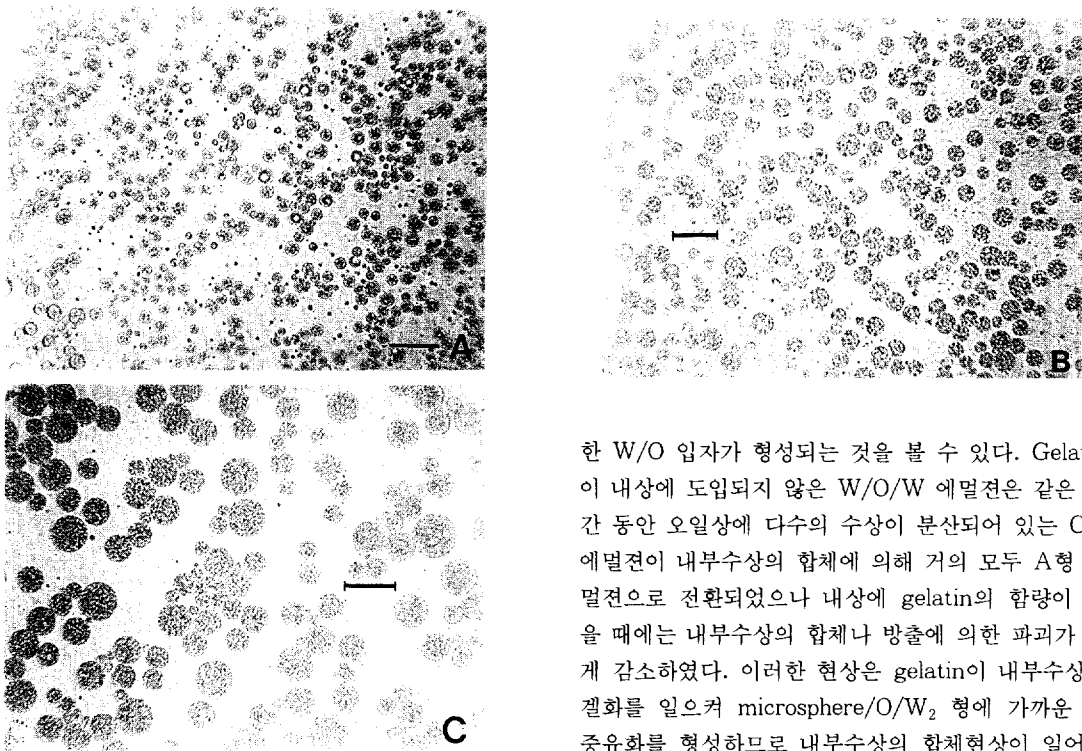
Figure 2. Viscosity changes of primary emulsions with internal aqueous phase volume.

같이 5-fluorouracil이 분자량이 작고 친수성이 아민기와 물분자와의 수소결합에 기인하며 오일상에 용해되지 않는 반면 rose bengal은 분자량이 높고 친수성 원자단과 친수성인 카르복시염의 양친매성 구조를 가지고 있다. 따라서 내부수상과 오일상의 계면에서 친수성 계면활성제와 같은 작용을 하여 Span 80과 같은 소수성 계면활성제의 기능을 크게 저해하기 때문인 것으로 풀이된다.

내부수상에 도입된 안정화제의 영향. Rose bengal을 모델약물로 도입한 경우 O/W_1 에멀전으로 반전되는 문제점을 극복하기 위해서 높은 유화 안정성을 보이는 전해질을 함께 도입하여 보았다. 그 결과 0.5 wt%의 $MgSO_4$ 를 내부수상에 rose bengal과 함께 용해시킴으로써 $\phi_{w/o}=0.67$ 에서 상대적으로 안정한 W_1/O 에멀전을 얻을 수 있었다 (Table 4). 그러나 전해질이 포함되어 제조된 경우에는 장기적인 안정성 측면에서 취약성이 발견되었는데 이는 전해질에 의한 내상의 삼투압이 크게 증가되기 때문인 것으로 보인다. 내상의 삼투압차에 의해 외상으로부터 수분과 함께 친수성 계면활성제가 유입되면 내상의 합체, 상반전 등을 통한 다중유화 입자의 파괴가 가속화한다. 이는 rose bengal이 내상에 함유된 경우 다중유화의 안정성이 급격히 감소하는 것과 같은 결과를 나타내게 된다. 따라서 rose bengal 등의 약물이 내상에 도입된 다중유화에서 장기적인 안정성의 향상을 위하여 내부수상 (W_1)에 여러 연구자들에 의해 안정화제로 제시되었던 gelatin을 수상의 0~5 wt% 첨가한 결

Table 4. Viscosity of W_1/O Primary and $W_1/O/W_2$ Multiple Emulsions Containing Various Stabilizing Agents in Inner Aqueous Phase

model drugs in W_1 phase	rose bengal 0.1 wt%	rose bengal 0.3 wt%	rose bengal 0.1 wt% $MgSO_4$ 0.5 wt%	rose bengal 0.1 wt% gelatin 1.0 wt%	rose bengal 0.1 wt% gelatin 2.0 wt%
primary emulsion (W_1/O)	225* (phase inversion to O/W emulsion)	138* (phase inversion to O/W emulsion)	2780*	3300**	3830**
multiple emulsion ($W_1/O/W_2$)	—	—	61*	42.6*	50.4*

* Spindle : No. 1, rpm: 30, Temp. 23 ± 1 °C.** Spindle : No. 4, rpm: 30, Temp. 23 ± 1 °C.**Figure 3.** Photomicrographs of $W_1/O/W_2$ multiple emulsions stabilized by various concentration of gelatin containing rose bengal in inner aqueous phase after preparation; (A) gelatin 0 wt%, (B) gelatin 0.5 wt%, (C) gelatin 2.0 wt%, scale bar = 25 micron.

과 높은 수상/오일의 비율에서도 상반전이 일어나지 않았으며 장기적인 안정성도 개선된 것으로 나타났다. Fig. 3과 4는 gelatin이 내상에 첨가된 $W_1/O/W_2$ 에멀전 입자의 초기와 15일 후의 사진이다. 내상에 존재하는 gelatin의 함량이 높을 때 상대적으로 안정

한 W/O 입자가 형성되는 것을 볼 수 있다. Gelatin이 내상에 도입되지 않은 $W_1/O/W_2$ 에멀전은 같은 기간 동안 오일상에 다수의 수상이 분산되어 있는 C형 에멀전이 내부수상의 함체에 의해 거의 모두 A형 에멀전으로 전환되었으나 내상에 gelatin의 함량이 높을 때에는 내부수상의 함체나 방출에 의한 파괴가 크게 감소하였다. 이러한 현상은 gelatin이 내부수상의 겔화를 일으켜 microsphere/ O/W_2 형에 가까운 다중유화를 형성하므로 내부수상의 함체현상이 일어나기 어렵고 계면에서의 복합막의 형성으로 인한 물리적인 계면강화 효과때문으로 해석되고 있다.

내상에 $MgSO_4$ 와 gelatin를 함께 도입하여 다중유화를 제조한 후 시간에 따른 형태의 변화를 관찰하였다. 전해질의 경우에는 앞서 언급한 바와 같이 초기에는 안정한 다중유화를 형성하나 시간이 경과함에 따라 삼투압 차이로 인해 외부수상이 내부수상으로 이동하게 되어 내부수상의 팽윤현상이 관찰되었다. 아울러 외부수상의 유입시 함께 도입된 친수성 계면활성제의 영향으로 W_1/O 계면이 파괴되는 것으로 보인

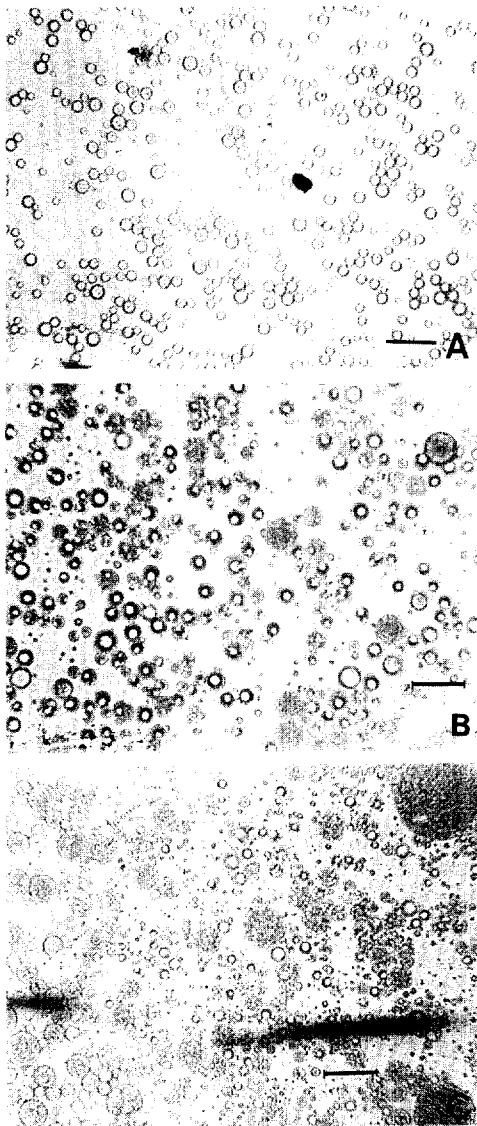


Figure 4. Photomicrographs of $W_1/O/W_2$ multiple emulsions stabilized by various concentrations of gelatin containing rose bengal in inner aqueous phase after 15 days of aging: (A) gelatin 0 wt%, (B) gelatin 0.5 wt%, and (C) gelatin 2.0 wt%, scale bar=25 micron.

다. Fig. 5와 6은 각 gelatin의 함량에 따라 제조 직후와 7일 후에 관찰한 에멀전 입자의 사진이다. 7일 후의 에멀전의 입자는 gelatin이 없는 경우 내부수상의 합체로 생기는 A형의 에멀전의 수율이 높아지고 부분적으로 깨어진 유화입자도 관찰할 수 있었으나,

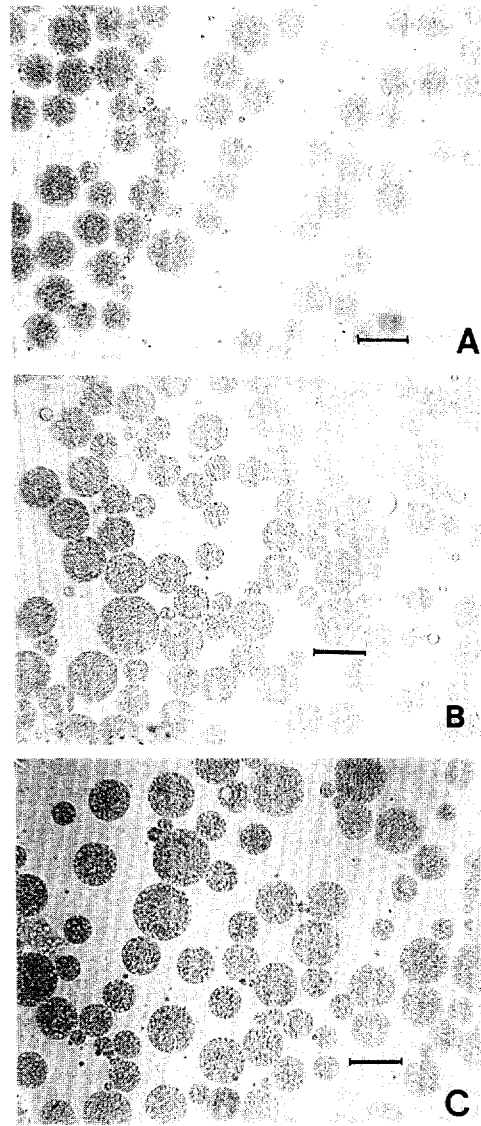


Figure 5. Photomicrographs of $W_1/O/W_2$ multiple emulsions stabilized by various concentrations of gelatin containing $MgSO_4$ (0.5 wt%) in inner aqueous phase after preparation: (A) gelatin 0 wt%, (B) gelatin 1.0 wt%, and (C) gelatin 3.0 wt%, scale bar=25 micron.

gelatin을 도입한 에멀전의 경우는 위와 같은 제조 직후의 관찰된 C형 $W/O/W$ 에멀전의 형태와 큰 차이가 없는 것을 알 수 있었다. Fig. 7은 전해질과 함께 내상에 도입된 gelatin의 농도에 따른 내상의 방출속도를 나타낸 것으로 gelatin의 함량이 높을수록 안정

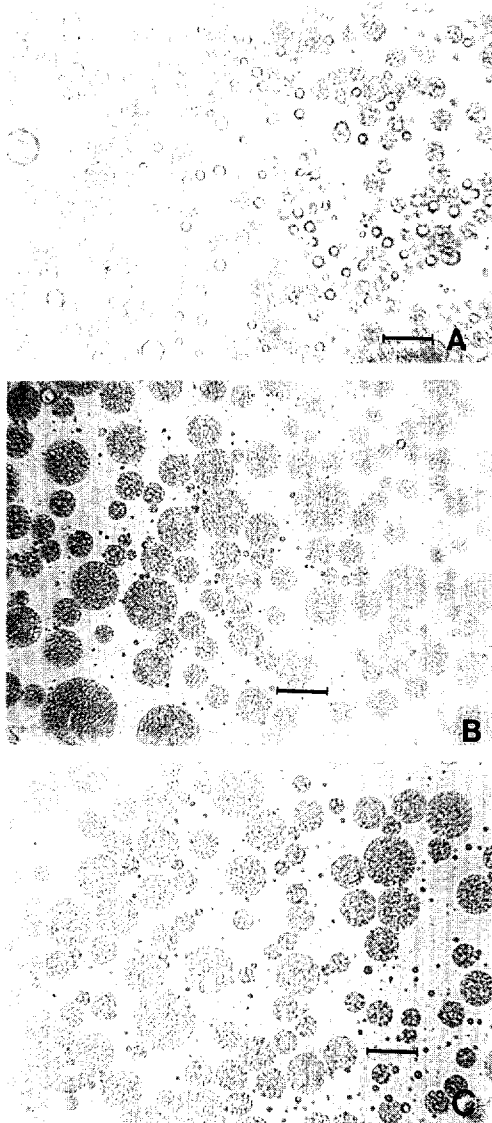


Figure 6. Photomicrographs of $W_1/O/W_2$ multiple emulsions stabilized by various concentrations of gelatin containing $MgSO_4$ (0.5 wt%) in inner aqueous phase after 7 days of aging. (A) gelatin 0 wt%, (B) gelatin 1.0 wt%, and (C) gelatin 3.0 wt%, scale bar = 25 micron.

화되는 경향을 보였다. 이와 같이 gelatin과 전해질을 함께 내상에 도입한 경우 에멀전의 안정성이 향상된 것은 전해질이 “salting out” 효과로¹⁰ gelatin을 W_1/O 계면에 농축하여 “interfacial complexation”

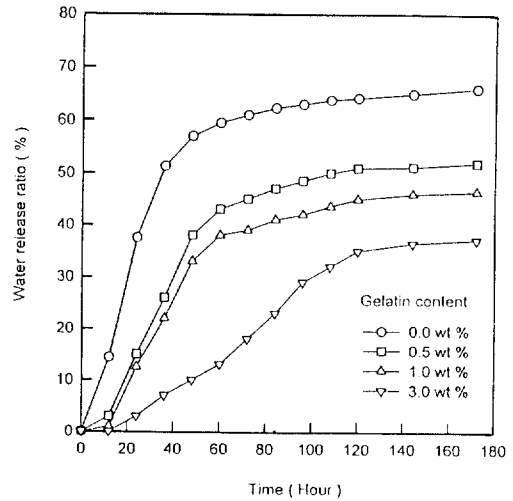


Figure 7. Water release rate of multiple emulsions with various concentrations of gelatin in inner aqueous phase.

을 강화시키는 효과를 가져오기 때문으로 보인다.

결론

$W/O/W$ 다중유화의 내부수상에 수용성 모델약물을 도입할 때 약물의 특성이 다중유화의 형성과 안정성에 미치는 영향을 살펴본 결과 수상의 표면장력을 높이는 무기염계 약물의 경우 초기에는 다중유화를 형성하였으나 점차 삼투압 구배에 의해 파괴되는 경향을 보였다. 유기약물의 경우에는 오일상에서의 용해도가 높은 rose bengal을 도입하였을 때 내부수상/오일상의 비율이 높아짐에 따라 매우 불안정한 다중유화계가 얻어지거나 1차 유화단계에서 상반전이 일어난 반면, liquid paraffin 오일상에 용해되지 않는 5-fluorouracil의 경우에는 상대적으로 안정한 다중유화가 얻어졌다. 이와 같은 차이는 양친매성을 가진 유기약물이 내부수상과 오일상의 계면에서 소수성 계면활성제의 기능을 저하시키기 때문으로 보인다. 내상에 rose bengal을 도입한 경우 gelatin과 같은 기존의 계면강화제를 함께 도입하여 비교적 안정한 형태의 에멀전을 제조할 수 있었다.

감사의 글: 본 연구는 1995년도 교육부 신소재분야 학술연구조성비의 지원 (95-33-0079)에 의해 수

행되었기에 이에 감사드립니다.

참 고 문 헌

1. W. J. Herbert, *The Lancet*, 771 (1965).
2. S. Matsumoto, Y. Kita, and D. Yonezawa, *J. Colloid. Interface Sci.*, **57**, 353 (1976).
3. A. T. Florence and D. Whitehill, *Int. J. Pharm.*, **11**, 277 (1982).
4. S. Matsumoto and M. Kohda, *J. Colloid. and Interface Sci.*, **73**, 13 (1979).
5. T. K. Law, T. L. Whitehill, and A. T. Florence, *J. Controlled Release*, **3**, 279 (1986).
6. A. T. Florence and D. Whitehill, *J. Pharm. Pharmacol.*, **34**, 687 (1982).
7. Y. Sela, S. Magdassi, and N. Garti, *J. Controlled Release*, **33**, 1 (1995).
8. C. Laugel, P. Chaminade, A. Seiller, and D. Ferrier, *J. Controlled Release*, **38**, 59 (1996).
9. S. Raynal, J. L. Grossiord, M. Seiller, and D. Clausse, *J. Controlled Release*, **26**, 129 (1993).
10. A. Vaziri and B. Warburton, *J. Microencapsulation*, **12**, 1 (1995).