

軟膏劑의 硬度에 關한 研究 1.

藥典收載軟膏劑의 外見上의 對數硬度

金 鍾 甲*

中央大學校 藥學大學

The Study Concerned with the Hardness of Ointment 1. The Apparent Logarithmic Hardness of Ointment Registered on the Pharma- copeia of Korea

Johng Kap Kim

(Received October 13, 1971)

The ointment, had discovered and used from the ancient, have not ever defined to quality as the hardness concerned with the absorbed with the absorption of the effect of durg through the skin.

Auther, for the first time, suggest the apparent logarithmic hardness against the penetration of ointment registered on the pharmacopeia of the Republic of Korea, the results are as the followings.

1. The speciality of this apparent logarithmic hardness is in proportion for the solidity on the contrary to the penetration of oiniment, and the distribution range of it are between 1.68 to 3.53 for their ointments examined.
2. The specific gravity of the verious ointments according to the apparent logarithmic hardness may be ignore on the calculaiotn, the mean value of the samples was 2.9303.
3. The determination of apparent logarithmic hardness(H) by the penetration method follows the under equation.

$$H = \log_{10} \left(\frac{P - 0.545 h^3}{0.855 h^2} \right)$$

where, the h is the penetrate length described centimeter, and p is the weight of the cone.

緒 論

軟膏劑가 人類에게 使用된 歷史는 實로 오래이며 넓은 用途를 갖이고있다. 그 結果는 藥劑의 種類에 따라서 藥效가 差異남으로서 各國은 公定書에 多數 製劑를 收載하고 있으나 現

* College of Pharmacy, Chung Anag University, Seoul, Korea

時點에서는 藥效에 關聯된 效果試驗은 化學的인 成分 및 그의 含量에서만 極限하고 있을뿐 物理的的特性에 있어서는 全然 言及하고 있지를 않다.

實際 藥物의 經皮吸收에 依한 遠達作用은 ^{1,2)} 成分自體의 化學構造에도 重要하기는 하지만 그 藥物의 經皮吸收을 協助하는 吸收促進劑 ³⁾나 그밖의 各種 添加劑 ^{4,5)}가 含有된 基劑의 影響도 크기 때문에 藥物, 皮膚, 基劑의 三角關係 ⁶⁾가 있다.

最近의 報文은 經皮吸收에 對한 基劑의 研究가 多數있으나 이 基劑는 藥物 擴散能力과 輸送 ⁷⁾의 特殊性을 左右할뿐만 아니라, 軟膏劑의 皮膚上의 展布能力 ⁸⁾과도 相關성이 높은 主要한 要素인데 이런 軟膏劑의 굳기를 表現하는 硬度라 하는 概念에 對해서는 아직 研究된바가 없다.

더군다나 近來는 塗布率이 나쁜 굳은 軟膏劑들은 皮膚角化를 招來하는 要因도 된다는 點에서 特히 副作用 ^{9,10)}과도 密接한 關係가 있는 點에서 이 研究는 時急하다.

이런 觀點에서 美國原料試驗協會에서는 American Society for Testing Material ¹¹⁾란 規格試驗基準을 作成하여 vaselin¹²⁾만에 限하여서는 稠度에 對하여 規定한바 있었는데 美國藥典¹²⁾에서는 이를 採擇하여 貫入度測定으로 應用한 實例가 있기는 하나 稠度란 意義는¹⁴⁻¹⁶⁾ 多少 流體粘性을 內包한 것이며 半固型體의 密集 狀態를 概要한 「굳기」即 硬度와는 距離가 있고 따라서 相反되는 意義 때문에 現行 美國藥典에서는 이를 削除하고 있는 實情이다.

따라서 現在까지 軟膏劑와 같은 半固型體에 對한 硬度의 概念은 全然 論議되고 있지 않은 反面에 藥物의 藥效에 關한 品質理上이나 實際 問題點에 對해서도 時急한 感이 있다.

本實驗은 이와같은 點에서 試圖하였으며 여기서 얻게된 硬度를 實驗의 內容을 쫓아서 apparent logarithmic hardness (對數硬度)란 單位로 考察하여 發表하는 바이다.

實驗 方法

A. 試料의 處理

實驗에서 對象으로한 軟膏는 大韓藥典에 收載한 各種 軟膏劑中¹⁷⁾ 原料나 製法에서 多少 特異하거나 代表的으로 比較할 수 있는 性格을 가지고 있는 것에서 拔取하였으며 이들의 製法은 藥典規定의 製法에 準하였다. 그리고 이들 組成內容은 아래와 같다.

試料 1. Simple ointment	
Bee wax	330.0
Vegetable oil	670.0
試料 2. Boric acid, Zinc oxide ointment	
Boric acid powder	50.0
Zinc oxide	100.0
Bee wax	200.0
Vegetable oil	650.0
試料 3. Zinc oxide ointment	
Zinc oxide fine powder	200.0
Lanoline anhydrate	70.0
White ointment.	730.0

試料	4. Yellow mercury oxide ointment	
	Yellow mercury oxide fine powder	10.0
	Liquid paraffine	10.0
	White ointment	980.0
試料	5. White ointment	
	Lanoline anhydrous	50.0
	Bee wax white	50.0
	Vaseline	900.0
試料	6. Ammoniate mercury chloride ointment	
	Ammoniate mercury chloride powder	5.00
	Lanoline anhydrate	50.0
	White ointment	900.0
試料	7. Yellow ointment	
	Lanoline anhydrate	50.0
	Bee wax Yellow	50.0
	Vaseline Yellow	900.0
試料	8. Boric acid ointment	
	Boric acid powder	100.0
	Lanoline anhydrate	50.0
	White ointment	850.0
試料	9. White vaselin (k. p.)	
試料	10. Hydrophylic ointment	
	<i>p</i> -hydroxy ethylbenzoate	0.25
	<i>p</i> -hydroxy propylbenzoate	0.15
	Sodium laurylsulfate	10.0
	Propylene glycol	120.0
	Stearyl alcohol	250.0
	Vaseline white	250.0
	Purified water	27.60
試料	11. Lanoline (k. p.)	
試料	12. Polyethylene glycol ointment	
	Polyethylene glycol 4000	500.0
	Polyethylene glycol 400	500.0
試料	13. Cetanol ointment	
	Cetyl alcohol	100.0
	Hydrogenate oil	450.0
	Vegetable oil	450.0
試料	14. Mercury ointment	
	Mercury	330.0

Mercury oleate	20.0
Lanoline anhydrate	70.0
Lard benzoinate	180.0
Beef tallow	400.0

試料 15. Glycerin ointment

Soluble starch	100.0
Benzoic acid	2.0
Glycerin	700.0
Purified water	200.0

但 위 原料 가운데 植物油는 olive油만을 使用하였으며 各試料는 同一製劑에 對하여 各各 五回 單位로 製造하여서 製造上에서 오는 誤差를 주리도록 하였다.

一段 만들어진 試料는 乳劑나 其他 混和成分間의 成熟을 爲하여 10日間을 放置한 다음 貫入度 測定前에 4°C의 低溫에서 一定時間을 維持시킨 後 測定하도록 하였다.

B. 貫入度の 測定

本項의 貫入度는 american standard testing material이 稠度規定을 말한다.

即 grease 稠度試驗用 penetrometer에 圓錐을 裝置하여 侵入된 距離를 millimeter로써 表示하는 單位이다.

操作法 ;

規格의 penetromoter (Precision scientific Co., U. S. A.)의 下端에 圓錐을 裝置하고 그 尖端과 前述의 一括處理한 試料表面과 一致시켜 이點을 基準點으로 하여 圓錐을 落下하여 移動된 侵入距離를 測定하였으나 本實驗에서는 軟體인 關係上 測定時間을 五秒로 하여 centimeter로써 表示하였다. 여기에 使用한 圓錐 및 黃銅管의 總重量은 vaseline 稠度を 對照物質로 했기 때문에 150 gm로 固定하였다. 그리고 그 結果는 다음 Table I에서 表示된 바와 같다.

Table I. 各種 試料軟膏의 貫入度

試料番號	軟膏名	測定值(平均)	分布範圍
1	Simple ointment	0.72	0.72~0.74
2	Botic acid zinc ointment	0.96	0.93~0.99
3	Zine oxide ointment	1.23	1.05~1.41
4	Yellow mercury oxide ointment	1.42	1.38~1.46
5	White ointment	1.45	1.41~1.49
6	Ammoniate mercuty-chloride ointment	1.48	1.44~1.52
7	Yellow ointment	1.50	1.45~1.55
8	Boric acid ointment	1.57	1.52~1.62
9	Vasclin ointment	1.64	1.59~1.69
10	Hydrophylic ointment	1.68	1.68~1.73
11	Lanolin ointment	1.85	1.79~1.91
12	Polyethylene glycol ointment	2.06	2.00~2.12
13	Cetanol ointment	3.37	3.27~3.47
14	Mercury ointment	4.19	4.06~4.32
15	Glycerin ointment	4.60	4.46~4.74

$$\sum xi = 29.72, \bar{X} = 1.98$$

但 여기서 $\sum x_i$ 는 測定値의 和, \bar{x} 는 測定値의 平均值(cm)이다.

實驗成績 및 考案

A. Penetration(貫入度)

Table I.에 依하면 藥典收載中 이 實驗에 使用한 各種 軟膏劑의 貫入度 分布範圍는 simple ointment의 0.72에서 4.60인 glycerin ointment에 이르고 있다.

平均值는 1.98이며, 이값은 polyethylene glycol 軟膏가 가장 가까운 近似値를 갖고 있다 過去에 收載가 있었던 美國藥典의 稠度에 對한 平均偏差는 그의 分布範圍를 圓錐의 重量에 關係없이 3.0%를 超過해서는 않되는것으로 制限하였으나 A. S. T. M., 日本工業規格 (J. I. S.) 에서는 平均值에서의 許容範圍를 圓錐의 무게가 200 未滿인 것에서는1.5%, 그 以上の 것에 對해서는 3.0% 以內에 包含하여야 할것을 強調하고 있다.

따라서 各試料의 五個 實測値의 分布를 $\bar{x} \pm 3.0\%$ 範圍에서 比較할때, 亞鉛華, 黃降汞, 白色, polyethylene glycol, 水銀軟膏를 除外한 其他이 軟膏劑는 許容範圍에서 벗어나고 硼酸이나 亞鉛華는 各己 單獨으로한 軟膏劑보다는 이들을 같이 混和해서 얻은 試料番號의 差異가 甚하며 또 黃色은 白色軟膏보다 貫入도가 높은데 이 두 軟膏劑는 組成이 서로 같고 只今 그의 精製狀態만 다른 것이다.

B. Hardness (硬度)

硬度에 對한 定義가 取扱되고 있는 分野는 金屬, 鑛物에서의 solidity와 固體工業用品材, 穀物, 粉體集合塊을 M. L.⁻²의 dimension으로 表示하는 單位와 물에 對한 眞正 硬度單位가 아닌 硬度가 있을 따름이다.

半固型體에 對한 硬度¹⁸⁾는 Brinell number를 利用한 물을 硬度. 0으로 놓고 lanolin에 對한 比較概念이 있다.

只今 Table 1.과 같은 貫入度의 크기는 굳기와는 反對의 數值的인 關係가 나타나고 있으나 이 값을 Brinell number에 依하여 그의 hardness(H)를 求한다면 式 1)에 依해서 導出될수 있다

$$H = 10 \left(\frac{p - \delta v}{s} \right) \dots\dots\dots 1)$$

여기서 p는 penetrator의 cone의 무게, δ는 軟膏의 比重이며, v는 軟膏體中에 侵入한 cone 容積, s는 v에 對한 表面積이다.

本實驗에서는 使用한 cone의 꼭지角은 90°가 아님으로, 只今 cone의 直徑을 x로 놓으면 penetrator의 規定의 cone에 對한 貫入의 높이를 規定할수 있는 높이를 h라 할때에 hardness H는 式 1)에서

$$Hr = \frac{p - 0.545 \delta h^3}{0.855 h^2} \dots\dots\dots 2)$$

여기서 Brinell의 係數 10는 除去했으며, 圓錐의 斜面에 있어서 流體抵抗을 이르킬 粘度는 無視하였다.

더군다나 各種軟膏劑의 比重은 거의 1에 가까움으로 比重을 1로 놓으면 式 2)는

$$Ha = \frac{p - 0.545 h^3}{0.855 h^2} \dots\dots\dots 3)$$

式 2 및 式 3의 Hr와 Ha는 各各 實際硬度 (Real hardness)란 뜻과 比重을 考慮치 않는 外見上的 硬度(Apparent hardness)이다. h는 곧 cone의 貫入距離인 貫入度이므로 Table I.을 各各代入할 때 Table II.와 같이 된다.

그리고 Hr와 Ha의 比較에서 比重이 1보다 클 때는 apparent hardness가 real hardness보다 上廻하고 있음을 알 수 있다.

Table II.에 依하면 hardness는 莫大한 數值를 나타내고 있으므로 實用性이 稀薄한 感이 있다. 따라서 著者은 實地의 利用의 便宜를 爲하여 여기서 나타난 硬度를 對數로 取할 것을 提議하며 그리함으로써 다음과 같은 長點이 있다.

Table II. 各種軟膏의 硬度

Sample No.	Specific gravity	Real hardness	Apparent hardness
1	0.93	3,381.42	3,381.73
2	1.08	1,897.44	1,896.94
3	1.17	1,151.36	1,150.03
4	1.09	866.82	860.20
5	0.99	825.02	825.11
6	1.04	791.84	791.46
7	0.86	770.07	771.40
8	1.01	701.57	701.42
9	0.89	641.73	642.87
10	1.26	610.92	608.14
11	0.92	500.68	501.62
12	1.14	400.21	398.37
13	0.89	132.99	135.36
14	1.35	73.22	63.88
15	1.20	53.59	47.72
	1.055	Hr = 853.26	Ha = 851.75

1. 물의 硬度를 0으로 하였을 때 Table II 中の 現在의 값을 1000分の 1로 小數點을 올리게 되면,

- a) 큰 數值를 갖은것은 有効數值가 10 單位까지 밖에 나타나지 않으며
- b) 적은 數值에 있어서는 少數點 아래 두자리에서 實測值인 實數가 나타나게 됨과 同時에 이런 數는 虛數에 가깝고. 물과 同等의 硬度를 表現하게도 되어서 妥當性이 薄弱하다.

2, 그러나 對數를 取하게 되면 測定値는

- a) 1000 位에서 10單位까지의 넓은 範圍를 同時에 比較할 수 있고
- b) 實測의 實數는 全部가 比例的으로 比較值에 參與한다.
- c) 貫入度에 對한 硬度는 biexponential function 關係가 있기도 하여서 對數 圖表의 作成에도 容易할것이 豫測된다.

只今 對數硬度에 따른다면 各軟膏劑는 硬度 1에서 3사이에서 分布되며, 이는 물에 對해서 比較할 수도 있다.

實地 半固型體의 硬度는 固體의 硬度와는 差異나서 一定恒數를 갖기는 힘들다. 그것은 時間의 制限없이 cone는 無限히 侵入하는 까닭이다. 그러나 이 對數硬度는 그런데도 작은

Table III. 對 數 硬 度

Sample number	log Hr	log Ha
1	3.5290	3.5290
2	3.2781	3.2781
3	3.0611	3.0607
4	2.9379	2.9346
5	2.9166	2.9166
6	2.8986	2.8985
7	2.8866	2.8873
8	2.8461	2.8459
9	2.8074	2.8081
10	2.8208	2.7840
11	2.6997	2.7003
12	2.6023	2.6003
13	2.1239	2.1316
14	1.8646	1.8053
15	1.7291	1.6787

값을 가질 수 있다. 同時에 軟膏劑의 比重은 測定이 大端히 困難하지만 이와같은 對數硬度에서의 apparent hardness와 real hardness 사이에 差異는 거이 없으므로 實地는 apparent logarithmic hardness만으로 表示해서 無難함으로 本 apparent logarithmic hardness는 軟膏劑의 硬度를 表示하는데 適切한 方法임을 提案하는 바이다.

結 論

오늘날까지 軟膏劑에 對해서는 硬度에 關한 概念이 없고 或 貫入度로서 굳기의 狀態를 比較하는 것으로 그치고 있다. 그러나 貫入度は 굳기의 表現은 될수 없고 또 그가 表現하는 代表 값도 단단한 것과는 反對의 數值的關係를 이루고 있어서 藥物의 經皮的 吸收나 塗布狀態를 表現할 수 있는데에 利用될 수 있는 相關성이 깊은 硬度値는 아니다.

著者は 藥典收載各軟膏劑中에서 數種試料를 얻어 硬度에 關連된 一連事項을 調査하였으며 그 結果는 다음과 같다.

1. 軟膏 中 zinc oxide, boric acid와 같은 固體藥物을 含有한것은, 貫入度로서는 眞正한 硬度가 아니며 따라서 硬度의 表示法이 있어야 한다.

2. Table I. 에서와 같이 貫入度は 物質에 따라 不連續性이어서 流動성이 큰 軟膏劑에 있어서는 急作히 貫入도가 上昇을 한다. 그러나 對數硬度로서 이를 均等히 修正할 수 있을 뿐만 아니라.

a) 단단한 硬固性에 比例되는 數値를 갖을 수 있고

b) 그의 넓은 範圍의 分布를 縮少시켜서 定義할 수 있다.

c) 對數硬度는 1에서 3사이에 軟膏의 硬度를 둘 수 있으며 이 값은 apparent logarithmic hardness라 定義를 提案한다.

4. 軟膏劑에 對數硬度를 取했을때 長點은
 - a. 比重을 無視해도 되고
 - b. 물의 硬度를 0로 했을 때에도 比較值가 될 수 있다.
5. 大韓藥典 收載 各種 軟膏劑中 本實驗上의 試料의 特性은
 - a. 貫入度는 0.72에서 4.60 範圍의 크기와 1.98의 平均値을 갖었으며
 - b. 이 값을 各各 對數硬度로 換算하며는 3.53에서 1.68과 平均 2.93이 된다.
6. Apparent logarithmic hardness의 測定法은 貫入度를 다음 式에 依하여서 代入하며 求한다.

$$H = \log_{10} \left(\frac{p - 0.545 h^3}{0.855 h^2} \right)$$

但, h는 貫入度를 centimeter로 表示한 量

文 獻

- 1) Barr. M.J.: *J. Pharm. Sci.*, **51**, 359 (1956).
- 2) H. Nogami, M. Hanaano: *Arch. Pract. Pharm.*, **16**, 3(1956).
- 3) Duemling, W.W.: *Arch. derma & syph.*, **163**, 264(1941).
- 4) Monocorp, S.C.: *Arch. Exptl. Pathol. Pharmacol.*, **163**, 377(1931).
- 5) 德田: 日本皮膚學會誌 **70**, 218(1960)
- 6) 小掘, 宮崎: 新膏藥療法
- 7) 宮崎外: 遞信醫學 **5**, 17(1953).
- 8) 不破: 日本藥學會誌 **8**, 2(1956).
- 9) 中村: 臨床皮膚泌尿誌 **13**, 1013(1956).
- 10) 高須外: 日本皮膚學會誌 **71**, 381(1961).
- 11) American Society for Testing Material D 217-52T
- 12) *ibid.* D 937-49T
- 13) United State Pharmacopoeia XV, 525(1955).
- 14) 田村外: 日本藥學會誌 **12** (1955).
- 15) Havemeyer, R.H.: *J. Mm. Pharm. Associ.*, **45**, 272(1959).
- 16) J. Miyazaki: *Arch. Pract. Pharm.* **19**, 272(1959).
- 17) The Pharmacpeia of the Repuqlc of Korea ed. 1.