

副腎皮質홀몬의 폴리에톡시레이티드 라노린 콜레스테롤에 의한 可溶化

(Solubilization of Corticosteroids with polyethoxylated lanolin cholesterol)

吳元植 · 金昌奎 · 梁三柱

(太平洋化學(株))

1. 緒 論

一般的으로 steroid化合物은 우수한 抗炎症作用, 抗알러지作用 때문에 皮膚外用劑로서 많이 사용되고 있다. 最近에는 hydrocortisone 및多數의 合成副腎皮質홀몬이 應用되며 이의 效果도 hydrocortisone에 比하여 우수한 것으로 報告되고 있다.

이와 같은 副腎皮質홀몬은 各種 溶媒, 特히 물에 極히 難溶性이므로, 粉末을 分散 혹은 懸濁시켜 使用해야 하며, 製劑上 不便이 수반된다. 또한 臨上에서도 注射劑, 點眼劑, 小兒用 水劑 또는 軟膏劑의 경우에, 從來와 같이 steroid劑의 結晶을 分散시킨 狀態보다도 溶液狀態가 보다 治療效果와 速效性이 있다고 報告되고 있다.

이러한 觀點에서 副腎皮質홀몬의 可溶化에 關하여多數의 研究가 行해졌으며, 이를 大別하여 보면 溶解劑, 溶解補助劑 또는 界面活性劑를 使用하는 方法과 steroids 自身을 水溶性 誘導體로 變化시키는 方法으로 나눌 수 있다.

本研究와 마찬가지로 界面活性劑를 使用하여 可溶化시킨 代表的인 研究는 宮崎가 止痒劑로 알려진 crotonyl-N-ethyl-o-toluidine에 의한 hydrocortisone의 溶解¹⁾, 高級脂肪酸디에탄올 아마이드에 의한 可溶化²⁾, 獨逸의 Thoma와 Pfaff의 폴리에칠렌글리콜 글리세린脂肪酸에스테르를 利用한 可溶化³⁾, 美國의 Chien과 Lambert의 補助溶媒(cosolvent)를 使用한 可溶化시스템의 연

구⁴⁾이다. 그러나 이와같은 研究에서 實際 應用이 어려울 程度로 可溶化量이 적거나, 脂肪酸아마이드 같은 경우 可溶化能力은 크지만, 포함된 遊離 알킬아민에 依해 皮膚에의 副作用이 염려되고 있는 實情이다.

이와 같은 背景下에 皮膚에의 柔軟效果가 設定되고, 副作用이 거의 없는 폴리에톡시레이티드 라노린 콜레스테롤을 可溶化劑로 使用하여 水溶性狀態에서 3種의 副腎皮質홀몬(hydrocortisone acetate, prednisolone, dexamethasone)의 可溶化를 實驗하였으며, 溶液의 液性的 變化에 따른 可溶化 能力의 變化 및 steroids製劑에 함유될 경우 表皮層에의 浸透效果를 增進시키는 propylene glycol⁶⁾의 添加에 따른 可溶化能力의 變化를 考察하였으며, 皮膚에의 刺戟여부를 密閉貼布試驗을 通하여 高級脂肪酸아마이드와 比較하였다.

2. 實 驗

1. 溶解度(solubility), pH, additive에 의한 影響

(1) 實驗材料 및 試藥

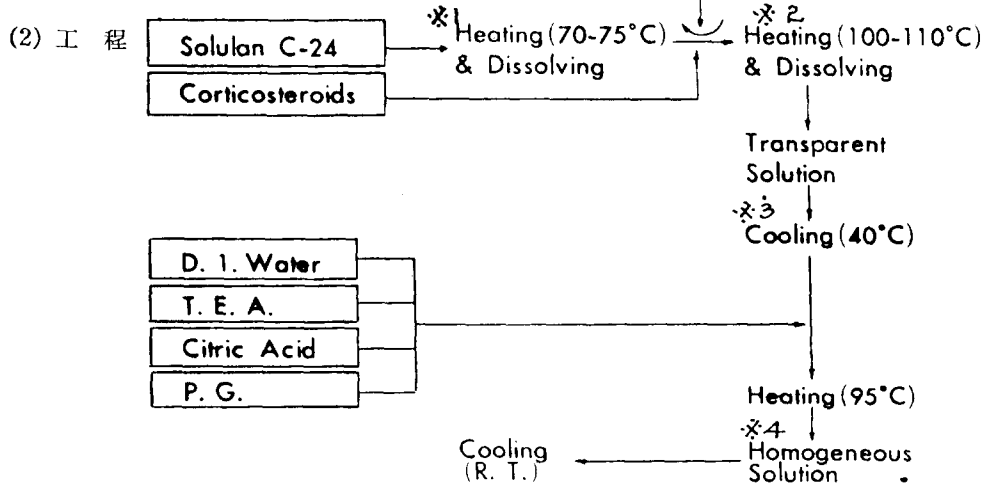
Solulan C-24(American Cholesterol Co. USA)
deionized water(비저항 $2.1 \times 10^7 \Omega \text{cm}$)
corticosteroids

hydrocortisone acetate(upjohn Co-Fine Chem. USA)

prednisolone (Upjohn Co-Fine Chem. USA)

dexamethasone(Upjohn Co-Fine Chem. USA)
 propylene glycol(Dow Chem. Co., USA)
 triethanol amine(Union Carbide. USA)

citric acid(Pfizer, Germany)
 Stepan p-621(1:1형 amide, Stepan Chem. USA)
 P&G amide No. 72(1:2형 amide, Procter & Gamble, USA)



※ 1. Solulan C-24는 常溫에서 waxy solid이므로 加熱(70~75°C)하여 溶解시킨다.

※ 2. Solulan C-24를 D.I. water에 溶解시키기 前, steroids를 먼저 Solulan C-24에 溶解시키기 爲해 100-110°C로 加熱한다.

※ 3. 100°C部近에서 溶解된 Solulan C-24와 副腎皮質激素 용액에 D.I. water를 加할 때 室溫으로 冷却시킨 다음 加한다. 加熱된 Solulan C-24는 gel形成 및 순간비등현상을 발생시킨다.

※ 4. 加熱하여 homogeneous한 溶液이 되면 透明하거나 懸濁하거나 간에 加熱을 中止하고 冷却시킨다.

(3) 可溶性여부 檢討方法; 恒溫(37°C), 冷溫(5°C), 室溫(15~25°C)에서 5일간 방치하여, 육안으로 判別하여 懸濁되지 않고 透明할 때 可溶性된 것으로 본다.

(4) pH에 따른 可溶性量變化 實驗; 구연산 및 트리에탄올아민으로 pH 3.0에서 9.0까지 2.0간격으로 液性を 調整하여 實驗하였다.

(5) propylene glycol에 의한 경향; 5.0~15.0

%까지를 2.5g 간격으로 混合하여 可溶性量의 變化狀態를 實驗하였다.

2. 貼布試驗(patch test)

既研究된 可溶性劑中 널리 알려진 高級脂肪酸 디에탄올 아마이드와의 比較密閉貼布試驗을 未婚女性(19~25才) 91名을 對象으로 하였다. 24시간동안 貼布한 뒤, tape를 除去하고 30分後에 1次檢査, 48시간後 2次檢査를 施行하였다.

判別은 (±): slight redness

(+): distinct redness

(++): strong reaction(possibly some edema)

(+++): very strong reaction(with blistering)

3. 結果 및 考察

1. solubility 實驗結果

Fig. 1은 3種의 副腎皮質激素의 폴리에톡시레이티드 라노린 콜레스테롤의 含量에 따른 溶解度를 나타내었다.

그림에서 보는 바와 같이 폴리에톡시레이티드

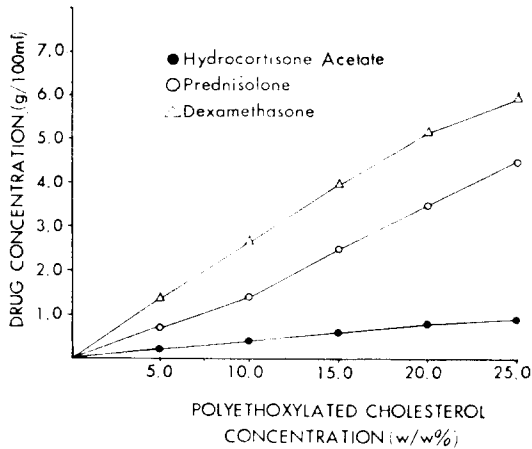


Fig. 1. Solubilization of Corticosteroids as a Function of Cholesterol Concentration.

라노린 콜레스테롤의 량의 증가에 따라 可溶化되는 副腎皮質호르몬의 량도 거의 線形的으로 比例하여 增加하였으며, 3종의 호르몬중 dexamethasone이 가장 많이 可溶化되고, hydrocortisone acetate가 가장 적게 可溶化됨을 알 수 있었다.

이는 lauryl diethanolamide를 可溶化劑로 使用할 경우의 溶解度가 hydrocortisone acetate 8.75w/w%, prednisolone 13.4w/w%, dexamethasone 8.0w/w% 順으로 可溶化되는 현상과는 相異하며, polyoxyethylene glyceryl fatty acid ester인 경우 prednisolone이 hydrocortisone acetate보다 可溶化能力이 더 큰 현상과는 類似한 結果를 나타내었다.

實驗된 可溶化量을 Solulan C-24의 含量을 基準으로 하여 換算할 경우, hydrocortisone acetate 3.5w/w%, prednisolone 15.0w/w%, dexamethasone 25.0w/w% 이상 溶해하는 것으로 보아 他可溶化劑보다 可溶化能力이 큼을 알 수 있었다.

이와같은 結果로써 steroid ring 혹은 side chain의 구조적인 變化에 依해 可溶化能力에 差異가 있음을 알 수 있었으나, 可溶化能力의 差異가 어떠한 一定한 規則性을 보이는지는 發見되지 않았다.

2. pH에 따른 可溶化量의 變化

citric acid와 triethanol amine으로 pH를 3~

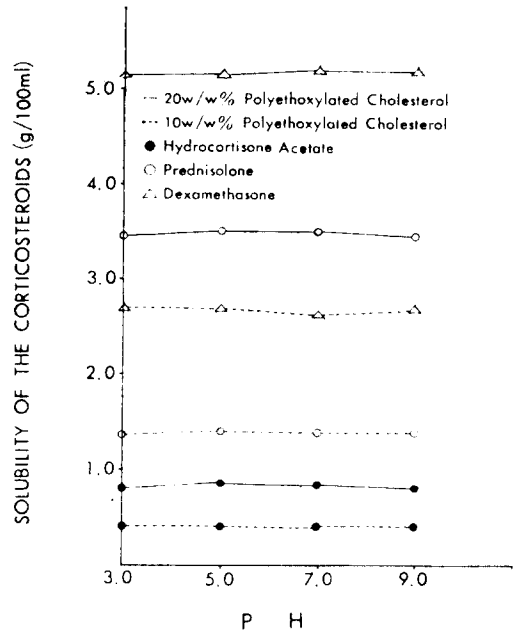


Fig. 2. The Effect of the PH on the Solubility of the Corticosteroids

9까지 調節시켰을 때 各 副腎皮質호르몬의 可溶化量은 Fig. 2와 같다.

그림에서와 같이 全般的으로 pH變化에 따른 可溶化量의 變化는 거의 없었으며, pH 3.0과 9.0 부근에서는 근소한 감소를 나타내었다. 따라서 廣範圍한 pH條件下에서 製劑化가 可能하며, 應用範圍가 넓음을 알 수 있다.

3. propylene glycol에 依한 영향

Polano와 Ponec⁶⁾의 “副腎皮質호르몬의 경피침투에 대한 의존성”에서 發表된 바와같이 o/w크림製劑等에서 propylene glycol을 含有하고 있을 때 表皮細胞膜에의 浸透效果가 增進됨을 察안하여, propylene glycol을 添加劑로써 5.0~15.0% 까지 添加한 結果 3種의 steroids 共히 變化가 거의 없었으며, 극소의 감소효과가 나타났다. 그러나 propylene glycol을 混合하면 願하는 gel을 形成하는데 所要되는 polyethoxylated lanolin cholesterol의 量보다 더 적은 量으로도 gel形成이 可能하며, 透明 gel製劑에 有用한 添加劑로

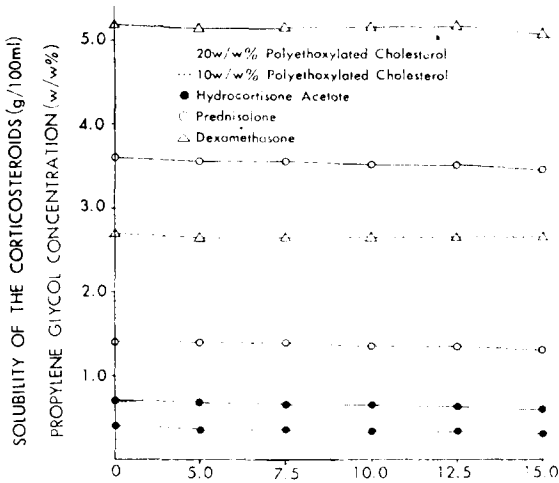


Fig. 3. The Effect of the Propylene Glycol on the Solubility of the Corticosteroids.

判斷되었다.

4. 密閉貼布試驗의 結果

表에서 보는 바와 같이, 1:2型中에 포함된 과량의 유리 알킬아민에 의한 效果를 比較하기 위해 1:1型과 1:2型の 아미이드를 使用하였다.

그 結果 可溶化劑 自身の 皮膚에 對한 刺戟性은 아미이드가 75.8%, 93.4%인데 反하여, Solulan C-24는 5.5%로써 훨씬 輕微한 刺戟效果를 보였으며, prednisolone 0.5%를 含有할 경우도 85.7%, 92.3%에서 5.5%로 감소되었다.

以上과 같은 實驗의 結果 폴리에톡시레이티드 라노린 콜레스테롤은 利用可能한 可溶化劑로 期待되며, 이를 구조적인 측면에서 考察해 볼 때 폴리에톡시레이티드 라노린 콜레스테롤과 corticosteroids가 共히 hydrophobic radical로써 steroid ring을 가지고 있지만, hydrophilic radical의 결합위치가 steroid ring의 각기 다른 位置의 炭素에 있어, Solulan C-24의 micelle 形成時 Solulan C-24의 micelle의 界面에 存在하게 되어 可溶化되는 현상으로 생각된다.

4. 結 論

以上과 같이 副腎皮質ホル몬의 可溶化劑로써 폴리에톡시레이티드 라노린 콜레스테롤을 使用하

여 可溶化시킨 結果 다음과 같은 結論을 얻게 되었다.

1. Hydrocortisone acetate, prednisolone, dexamethasone 共히 水溶液中 폴리에톡시레이티드 라노린 콜레스테롤의 含量의 增加에 따라 可溶化量의 線形的인 比例로 增加한다.

2. 同一 濃도의 폴리에톡시레이티드 라노린 콜레스테롤에서 可溶化量은 hydrocortisone acetate, prednisolone, dexamethasone의 順序로 增加한다.

3. pH變化에 따른 可溶化能力의 變化는 거의 없었으며, pH 3.0과 9.0 부근에서 輕微한 감소 현상을 보였다.

4. 添加劑로써 propylene glycol의 影響을 實驗한 結果 可溶化量에는 거의 變化를 주지 못하였으나, 輕微한 감소현상을 나타냈으며, gel形成에 상승효과가 있었다.

5. 皮膚에 對한 刺戟은 fatty acid alkyl amide가 92.3%의 刺戟을 나타내며 反하여, 폴리에톡시레이티드 라노린 콜레스테롤은 5.5%로써 輕微한 자극을 보였다.

6. 皮膚에 對한 安全性, 높은 可溶化 能力, 皮膚柔軟作用을 고려하면 透明 可溶化 副腎皮質ホル몬製劑의 可溶化劑로써 使用이 可能하다.

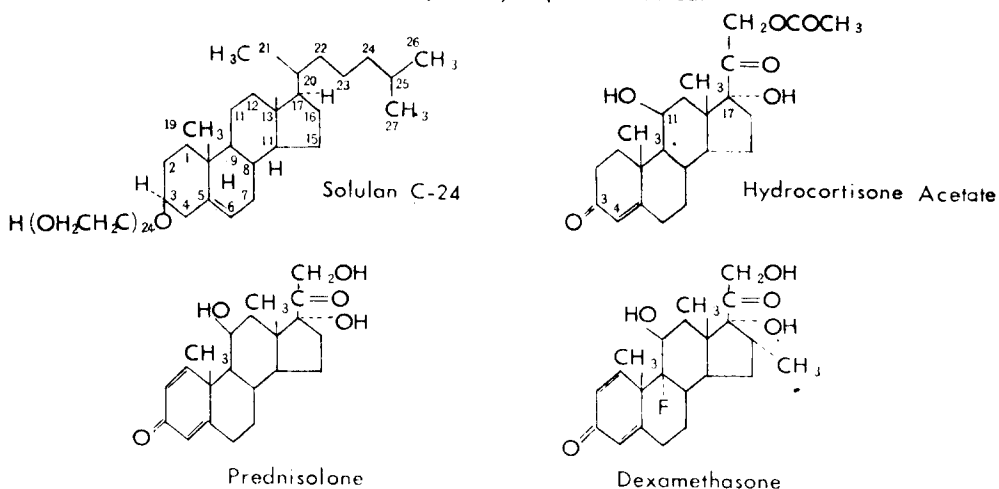
以上과 같이 實驗한 外에 皮膚에 대한 副腎皮

Table. 1. The results of closed patch test for three solubilizers.

No.	Test Material	Scoring After 1/2hr				Scoring After 24hr				%	Remarks
		±	+	++	+++	±	+	++	+++		
1	Stepan P-621	8	75	•	•	17	69	•	•	75.8	20% 수용액
2	P&G Amide No.72	11	74	•	•	2	85	•	•	93.4	"
3	Solulan C-24	1	1	•	•	10	5	•	•	5.5	"
4	①+Prednisolone	14	64	•	•	10	78	•	•	85.7	Prednisolone 0.5%
5	②+Prednisolone	16	51	•	•	2	84	•	•	92.3	"
6	③+Prednisolone	1	5	•	•	16	5	•	•	5.5	"

Structural Consideration

Similarity of Hydrophobic Radical



質홀몬의 경피 흡수 효과 및 藥效의 增進效果는
추후 발표할 豫定이다.

參考文獻

- 1) 宮崎. 高野: 藥劑學 **21**, 61 (1961)
- 2) 宮崎. 吉澤: 藥劑學 **23**, 28 (1965)
- 3) K. Thoma and G. Pfaff: Pharm. Ind. **37**, 641 (1975)
- 4) B.W. Berry and D.I.D. ElEini: J. Pharm. Pharmacol. **28**, 210 (1976)
- 5) Y.W. Chien and H.J. Lambert: Chem. Pharm. Bull. **23**, 1085 (1975)
- 6) M.K. Polano and M. Ponc: Arch. Dermatol **112**, 675 (1976)
- 7) H.V. Moes: Labo-Pharma-Probl Tech. **24**, 603 (1976)
- 8) B.W. Berry and D.I.D. ElEini: J. Pharm. Pharmacol. **26**, 27 (1974)
- 9) E.B. Thompson and M.E. Lippman: Metab. Clin. Exp. **23**, 159 (1974)
- 10) V. Sermadova and J. Horacek: Cesk. Dermatol. **49**, 222 (1974)
- 11) H.P. Japerson: Informationsdienst, Arbeitsgemensch. Pharm. Verfahrenstech. **18**, 32 (1972)
- 12) Shinoda and Nakagawa: Colloidal Surfactants. p. 97. (1963)