

## 아스코르빈산 디팔미테이트의 경피흡수에 미치는 연고기제의 영향

문용구 · 이완하<sup>†</sup>

성균관대학교 약학대학  
(1991년 6월 10일 접수)

### Percutaneous Absorption of Ascorbic acid Dipalmitate in Various Ointment Bases

Yong Koo Moon and Wan Ha Lee<sup>†</sup>

College of Pharmacy, Sung Kyun Kwan University, Suwon 440-746, Korea  
(Received June 10, 1991)

Six different O/W cream bases containing 4% ascorbic acid dipalmitate and two different O/W cream bases containing 1% ascorbic acid were prepared. Percutaneous absorption of ascorbic acid as well as safety were determined using rabbits. The stability of the creams was also tested at room temperature. Ascorbic acid concentrations in urines varied depending on the characteristics of cream bases used. The absorption of ascorbic acid was increased and sustained with the cream bases containing branched chain esters of fatty acid instead of natural oils used currently. The excretion level of ascorbic acid in urine was high with the cream base including nonionic surfactants and a small quantity of natural oils. The creams containing nonionic surfactants showed excellent stability, while those containing anionic surfactants were not stable in terms of pH, odor and coloring test at room temperature during six months. But, the two creams containing ascorbic acid were unstable. All the cream bases tested showed good safety.

**Keywords**—ascorbic acid dipalmitate, ointment bases, safety test, stability test, skin irritation

아스코르빈산이 이상색소 침착증에 대하여 내복이나 외용으로 유효한 것은 옛날부터 잘 알려져 왔다. 아스코르빈산의 피부에 대한 작용기전은 체내에 흡수되면서 부신피질 홀몬의 생성을 도와 melanin 생성을 억제하는 작용과 melanocyte 내에서의 melanin을 생성시키는 tyrosinase 등의 산성효소의 작용을 억제하는 것으로 알려져 있다.<sup>1)</sup> 그러나 아스코르빈산은 경구나 주사로 체내에 투여하면 그 흡수가 빠르고 배설도 빠르기 때문에 피부의 침착 부분에 대한 아스코르빈산의 효과는 매우 적다. 때문에 아스코르빈산의 피부 내의 농도를 높이기 위

해서는 피부에 직접 도포하는 것을 생각할 수 있는데 이 방법으로는 크림이나 연고에 함유시킨 아스코르빈산이 수용성이기 때문에 유효한 제품을 만든다는 것은 곤란하다.

아스코르빈산 본래의 성질을 지니면서 피부에 대하여 경피흡수성이 우수하고 안정성이 높은 물질로 개발된 것이 아스코르빈산의 지방산 ester와 그 diester(ascorbic acid dipalmitate : ASD)이다. ASD 함유 o/w 연고제를 사용하였을 때 피부의 각종 색소 침착증<sup>2)</sup>에 대한 유효성이 보고되었고 이의 급성독성시험에 있어서도 이상이 없다는 것이 보고되어

<sup>†</sup>본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로.

있다. 기제의 주성분으로는 천연유지에 비하여 수 분이나 산소의 투과성을 촉진시켜 피부흡수를 도와 주고 피부에 친화성을 주며 안전성이 높은 측쇄상 지방산의 mono-, tri-, tetra ester를 사용하였고 또한 침투성이 비교적 강한 비이온성계면활성제를 함께 사용함으로써 크림제의 흡수성을 개선시키고 아울러

ASD를 함유한 크림제의 경피흡수율을 비교 검토하였다.

**실험 방법**

**시약**

Ascorbic acid dipalmitate(이하 ASD), Isopropyl

**Table I**—Formula of 4% AsA-dipalmitate and 1% AsA Hydrophilic Creams.(w/w%)

Raw materials	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J
A' Stearic acid(KCS)	2.8	2.2	3.4	2.3	3.4	2.2	2.8	2.2	3.4	2.2
Bees wax(%)	9.0	9.0	9.0	9.0	9.0	9.0	9.0	9.0	9.0	9.0
Spermaceti(%)	2.2	2.2	2.2	2.2	2.2	2.2	2.2	2.2	2.2	2.2
Cetyl alcohol(%)	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
Lanolin alcohol(%)	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0
B' Liquid paraffin(%)	11.0	8.0	—	—	—	—	5.0	5.0	—	—
Oleyl alcohol(%)	8.0	8.0	—	—	—	—	5.0	5.0	—	—
Squalene(%)	4.0	4.0	—	—	—	—	4.0	4.0	—	—
Mink Oil(%)	2.2	2.2	—	—	—	—	—	—	—	—
C' M.O.D.(JCS)	—	—	5.0	5.0	5.0	5.0	—	—	5.0	5.0
I.P.M.(KCS)	—	—	3.2	3.2	3.2	3.2	3.2	3.2	3.2	3.2
Diglycerin isotristearate (JCS)	—	—	10.0	10.0	7.0	7.0	3.0	3.0	—	—
12-OH-Stearicisocetyl(JCS)	—	—	10.0	10.0	7.0	7.0	3.0	3.0	—	—
Lactic-2-octyldodecyl(%)	—	—	10.0	10.0	10	10.0	5.0	5.0	10.0	10.0
D' Butyl paraben(KCS)	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
BHT(%)	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
P.O.E. Fatty ether (non-Ionic S.)	2.1	2.2	—	—	—	—	2.1	2.2	—	—
%	—	—	2.42	1.87	2.42	1.87	—	—	2.42	1.87
%	—	—	—	2.1	—	2.1	—	—	—	2.1
%	—	1.43	—	—	—	—	—	1.43	—	—
P.O.E. fatty ester(%)	2.64	1.87	1.65	1.54	1.65	1.54	2.64	1.87	1.65	1.54
E' KOH(KCS)	0.132	—	0.264	—	0.264	—	0.132	—	0.264	—
Glycerin(%)	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	0.1	3.0	3.0	3.0	3.0
Methyl paraben(%)	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
Pure water	qs	%	%	%	%	%	%	%	%	
Citric acid(KCS)	0.4	—	0.4	—	0.4	—	0.4	—	0.4	—
P.G(%)	8.0	8.0	8.0	8.0	8.0	8.0	8.0	8.0	8.0	8.0
F' Ethyl alcohol, 95%(KCS)	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
Prednisolone(KP)	0.00003	%	0.00003	%	0.00003	%	0.00003	%	0.00003	%
V-C Dipalmitate(KCS)	4.0	4.0	4.0	4.0	—	—	4.0	4.0	—	—
Vitamin-C(KP)	—	—	—	—	1.0	1.0	—	—	—	—
Perfume comp	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
Spermaceti(%)	2.2	2.2	2.2	2.2	2.2	2.2	2.2	2.2	2.2	2.2
Cetyl alcohol(%)	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
Total	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100

myristate, diglycerim isotri-stearate, 12-hydroxy stearicisocetylate 등 1급 혹은 약전 또는 화장품 원료 규격에 적합한 것을 사용하였다.

**ASD의 정량**

분석방법은 2-nitro-4-methoxy aniline을 이용한 diazo 시약을 사용하여 발색시킨 후 최대 흡수파장 570 nm에서 흡광도 측정하였다. 이를 이용하여 검량선을 작성하고 농도를 구하였다.

**노중 아스코르빈산의 정량**

노중 아스코르빈산의 정량은 혈액 및 노중의 아스코르빈산에 대한 특이성이 높으며 조작도 비교적 간단한 Roe의 DNP법을 개량한 照内法<sup>3)</sup>을 적용하였다.

**ASD 함유 o/w 크림제의 제조**

이 o/w 크림제는 촉쇄상 지방산, monoester, triester 및 tetraester 일정량과 non-ionic surfactant만을 넣은 것과 음이온성계면활성제와 비이온성계면활성제를 혼합하여 4% ASD 함유 o/w 크림제(A, B, C, D, G, H) 6개와 1% L-Ascorbic acid 함유 o/w 크림제(E, F) 2개 등을 각각 기제의 특성에 차이를 두어 제조하였다(Table I).

**크림제 중 ASD의 정량**

시료인 크림제(A, B, C, D, G, H) 0.6g(ASD 24 mg 해당량)을 정확하게 취하고 2% 염산·에탄올 용액 10 ml를 넣어 85~90°의 수욕 중에서 90분간 환류시켜 식힌 다음 여과하고 에탄올로 정확히 25 ml로 하였다. 이 액 2 ml를 정확히 취하여 정색조작법에 따라 흡광도를 구하였다.

**경피흡수 시험**

4% ASD 함유 o/w 크림제(A, B, C, D, G, H) 6개와 1% L-아스코르빈산 함유 크림제(E, F) 2개 등 8개를 각각 rabbit의 복부(실험 2일 전에 복부를 면도로 제모)에 크림제를 7 cm<sup>2</sup>의 범위에 5g을 도찰하고 셀로판지를 덮고 반창고로 폐쇄, 고정시켜 장치된 채노 catheter로 도찰 직전과 도찰 2, 4, 6 및 24시간 후에 채노한 다음 정량하였다.

**크림제의 안정성 시험**

각 시료 100g씩 조제하여 투명 유리병에 충전 밀폐하고 pH는 3개월마다 1회씩 3번 냄새와 색변화는 월 1회씩 6개월간 관찰하였다.

**크림제의 안전성 시험(patch test)**

각 시료(A~J) 10개에 대하여 1군 8명씩으로 하여

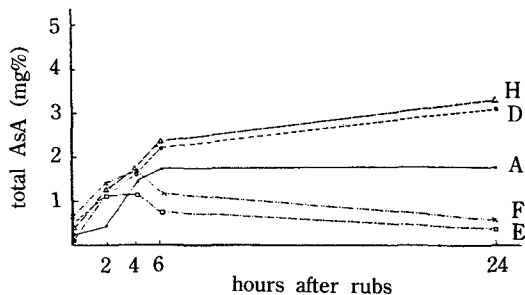


Figure 1—Level of Total-AsA in urine

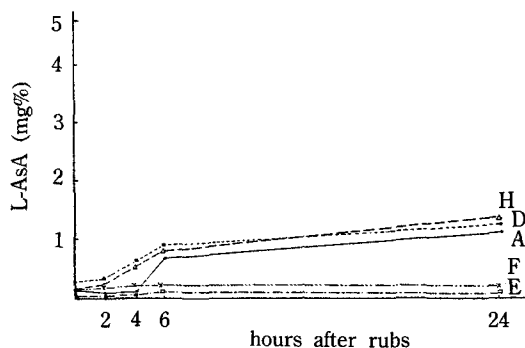


Figure 2—Level of L-AsA in urine

건강한 미혼의 여성을 대상으로 팔 위 안쪽 2 cm<sup>2</sup>에 시료 2g을 도찰한 다음 24시간 후와 48시간 후의 피부자극 반응을 관찰하였다.

**실험결과 및 고찰**

**경피흡수**

Fig. 1, 2에서와 같이 4% ASD 함유 크림제(A, B, C, D, G, H) 6개는 노중 총 아스코르빈산 양이 2시간 후부터 증가해서 24시간까지 계속 증가되었다. 특히 이 중에서도 시료 D와 H가 가장 많이 아스코르빈산이 배설되었다. 그러나 1% 아스코르빈산 함유 크림제(E, F)는 4시간 후를 정점으로 점점 감소되어 24시간 후에는 소량이 배설되었다. 또한 비이온성 계면활성제, 촉쇄상지방산 ester 및 ASD의 용해성이 우수한 일정량의 천연유지를 사용한 것이 음이온성 계면활성제와 비이온성계면활성제와 직쇄유지를 혼합한 것보다 아스코르빈산의 배설량이 많았다.

**시료 o/w 크림제의 안정성**

4% ASD 함유 o/w 크림제의 시료(A, B, C, D,

**Table II**—pH Stability of o/w Creams

Sample creams	Initial pH	pH of After 3 month	pH of After 6 month	Variant difference
A	3.80	3.10	3.10	-0.70
B	3.50	3.80	3.85	+0.35
C	3.85	3.25	3.20	-0.65
D	3.20	3.10	3.10	-0.10
E	4.40	4.15	3.90	-0.50
F	3.60	3.17	2.60	-1.00
G	3.80	3.24	3.20	-0.60
H	3.00	2.95	2.95	-0.05
I	5.35	5.33	5.28	-0.07
J	6.13	6.22	6.38	+0.25

G, H) 7個와 1% 아스코르빈산 함유 o/w 크림제 시료(E, F) 2個에 대하여 각가 실온에서 pH, 냄새 및 색깔에 대해서 6개월간 경시변화를 관찰한 결과 pH는 B와 J가 0.35와 0.25가 증가하였고 그 이외의 각 시료의 pH는 0.05~0.7이 감소되었다. 냄새는 E가 2개월 후부터 약간 변하였고 나머지는 변화가 없었다. 색깔은 E가 제조 1개월 후에 표면이 淡黄色으로 변색하였고, A, C 및 F는 제조 6개월 후에 표면이 淡黄色으로 변색되었다.

이는 크림제 중 음이온성계면활성제(K-stearate) 중의 유리 alkali에 의하여 산화되어 着色된 것으로 판단된다. 이상의 결과 시료 크림 중 "H"와 "D"가 안정성이 가장 높았다. 이들 실험관찰 결과는 Table II 및 III과 같다.

시료 O/W 크림제의 안전성 검토(patch test) 4% 아스코르빈산 함유 크림제(A, B, C, D, G, H)와 1% 아스코르빈산 함유 o/w 크림제(E, F) 아스코르빈산 불함유 o/w 크림제(I, J) 등 10개의 안전성 실험에서 1건의 피부이상 반응이 나타나지 않았다(Table IV).

**결 론**

1. 크림 기제의 특성 차이에 따라서 노중 아스코르빈산의 검출량도 차이가 났다. 즉 통상적으로 크림 기제 원료로 상용하는 천연 유지 대신 축쇄상지방산 mono-, tri- 및 tetra-esters를 사용함으로써 크림제에 포함되는 아스코르빈산의 흡수가 증가되고 또한 장기간 지속되었다.

2. 계면활성제는 음이온성계면활성제 보다 침투성이 비교적 강한 비이온성계면활성제만을 선택 사용하고 ASD의 용해성이 높은 약간의 천연유지를 혼합하면 H와 같이 아스코르빈산의 노중 배설량이 장시간에 걸쳐서 가장 높았다.

3. 안정성 시험의 결과는 음이온성계면활성제를 혼합한 ASD 함유 o/w 크림제는 pH, 냄새 및 색깔 시험에서 불안정하였고 비이온성계면활성제만을 혼합한 ASD o/w 크림제는 안정하였다. 그러나 아스코르빈산 함유 o/w 크림제는 모두 불안정하였다.

4. 안전성 시험의 결과는 기제와 계면활성제에 따른 변화는 없고 모두 안전하였다.

**Table III**—Odor and Color Stability of o/w Creams

Sample Creams	observed period												
	after 1 month		2 month		3 month		4 month		5 month		6 month		
	odor	color	odor	color	odor	color	odor	color	odor	color	odor	color	
A	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
B	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
C	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
D	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
E	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
F	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
G	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
H	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
I	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
J	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

-: no change +: detectable change

Table IV—Safety Test on Skin of o/w Creams

No.	Name	sex	Age	Creams No.	side 24h	sf 48h	No.	Name	sex	Age	Creams No.	Side 24h	Eff 48h
1	Han H.	♀	20	A. B	/	/	21	Jung K.	♀	20	E. F	/	/
2	Hong S.	♀	22	A. B	/	/	22	King S.	♀	21	E. F	/	/
3	Choi H.	♀	24	A. B	/	/	22	King S.	♀	21	E. F	/	/
4	Kim M.	♀	19	A. B	/	/	24	Choi D.	♀	23	E. F	/	/
5	Rhim S.	♀	21	A. B	/	/	25	Ahn S.	♀	23	G. H	/	/
6	Rho M.	♀	24	A. B	/	/	26	Kim K.	♀	19	G. H	/	/
7	Pak Y.	♀	19	A. B	/	/	27	Yun H.	♀	21	G. H	/	/
8	Kim S.	♀	20	A. B	/	/	28	Lee Y.	♀	19	G. H	/	/
9	Jung K.	♀	19	C. D	/	/	29	Jun Y.	♀	19	G. H	/	/
10	Lee B.	♀	20	C. D	/	/	30	Pak S.	♀	24	G. H	/	/
11	Ahn H.	♀	23	C. D	/	/	31	Baik Y.	♀	23	G. H	/	/
12	Kim U.	♀	24	C. D	/	/	32	Jang S.	♀	21	G. H	/	/
13	Jung S.	♀	19	C. D	/	/	33	Lee K.	♀	22	I. J	/	/
14	Lee S.	♀	18	C. D	/	/	34	Kim S.	♀	24	I. J	/	/
15	Lee Y.	♀	20	C. D	/	/	35	Lee S.	♀	23	I. J	/	/
16	Lee L.	♀	21	C. D	/	/	36	Kim S.	♀	20	I. J	/	/
17	Jung Y.	♀	24	E. F	/	/	37	Pak H.	♀	25	I. J	/	/
18	Oh J.	♀	27	E. F	/	/	38	Kim O.	♀	22	I. J	/	/
19	Kim H.	♀	22	E. F	/	/	39	Kang U.	♀	18	I. J	/	/
20	Lee J.	♀	24	E. F	/	/	40	Song J.	♀	24	I. J	/	/

◦ mark: none irritation, ◦ Side Eff: Side effect, ◦ A · B, C · D, E · F, G · H: they are that rubs in left and right arms of a person with each sample creams.

문헌

- 1) 小林(名古屋大學 醫藥部 皮膚科), 色素沈着症에對する 油用性 비타민 C의 局所使用 効果에對する Report.
- 2) 高瀬, 皮膚科의臨床 8, 475 (1967).
- 3) 照内淳也著, 비타민 定量法 132 (1968).
- 4) B. Idson, Dermatological emulsions. *Cosmetics & Toiletries*. 95(3). 59 (1980).

- 5) Kenichi Tomita, Branched chain tri and tetra esters as raw materials for cosmetic creams and lotions, *Cosmetis & Toiletries*, 95(4), 87 (1980).
- 6) G. Robert, 内藤政子 植物抽出物の化粧品 利用への考察 植物性成分とその抽出物 No. 1 (1979).
- 7) 稻垣, 제 98회 脂溶性비타민總會 研究員會 발표 report (1965).