

## 軟膏劑의 安定化에 關한 問題

中央大學校 教授 金 鍾 甲

軟膏劑는 使用하기 쉽고 휴대하기 便利하기 때문에 많이 使用되는 外用劑로서 가정약으로도 많이 使用되는 一般의인 劑型도 있다.

藥劑를 保存하는 일은 그 藥効는 勿論 그 使用法이 容易하여 製品에서 使用時까지 設計된 상태가 오랫동안 유지되어야 하나 그 保存에는 保存條件과 藥劑의 保存性과도 관계가 됨으로써 後者는 잘 設計된 製劑에서만 바랄 수 있다.

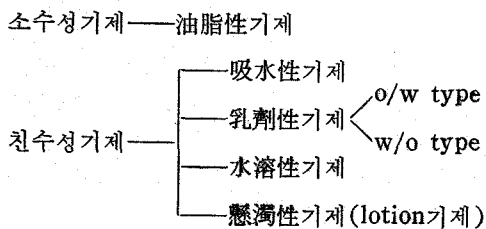
연고의 保存에는 製劑設計의 단계로 組成이나 그들의 物理化學的 性狀에서 容器까지를 선정할 必要가 있다.

藥物を 保存하기 위해서는 經時的인 變化, 化學的인 變化等 物理化學的 變化뿐만이 아니라 生物學的인 變化도 防止하지 않으면 안된다.

### I] 軟膏劑의 組成

연고제는 어느것이든 基劑에 主藥을 混合하는 것이지만 製劑重量의 大部分은 基劑가 左右한다. 따라서 基劑의 影響은 다른 製劑에 比해서 製劑의 物理化學的 性質, 藥効에 대한 影響이 크다.

現在 使用되는 基劑는 다음 表와 같다.



### II] 軟膏劑의 化學的 變化 및 그의 防止

#### 1) 主藥의 變化

연고제에 配合되어 있는 主藥도 經時的, 化學的 變化로 藥効를 상실시키며 그 變化의 樣

相은 다음과 같다.

a) 主藥과 基劑와의 相互作用

醫藥品の 經時變化로서 가장 많이 發見되는 것은 加水分解反應이다. 물을 含有하는 親水性基劑에는 主藥의 加水分解로 藥効가 상실되는 일이 간혹 있으며 polyethyleneglycol基劑도 여러종류의 醫藥品(penicillin等)과 反應하여 藥効를 상실하기도 한다. 이를 防止하려면 主藥의 性質에 適當한 基劑를 選擇해야 한다. 即 加水分解가 되기 쉬운 主藥의 경우에는 될 수 있는 한 水分을 含有하지 않는 基劑를 使用하여야 하며 反應性이 있는 基劑를 使用하는 경우 主藥과 反應하지 않는 基劑를 使用해야 한다.

b) 空氣中の 水分을 吸收하는 物質

Polyethyleneglycol이나 親水性vaseline, 脫水lanoline 등의 基劑는 空氣中の 水分을 吸收하는 性質이 있다. 吸收된 水分에 보다 主藥의 加水分解를 일으킨다. 防止에는 tube와 같은 開口部가 적은 용기중에 保存하여 空氣와의 接觸을 最大로 적게 해 준다.

c) 空氣酸化

Vitamin A나 vitamin C와 같이 酸化되기 쉬운 主藥은 간혹 空氣酸化에 의하여 藥効를 상실하기도 한다. 空氣酸化는 空氣와의 接觸이 적은 tube를 使用하면 꽤 空氣酸化를 防止할 수 있으나 tube는 한번 開封한 후에도 완전히 다 使用할 때까지 어느정도 保存하는 시간이 있기 때문에 이로써 충분히 空氣酸化를 防止할 수는 없으므로 酸化防止劑를 配合할 必要가 있다. 또한 空氣變化는 重金屬이 간혹 촉매로 되어 酸化가 촉진되기 때문에 基劑에는 重金屬이 극히 적게 含有된 재료를 使用해야 하며 界面活性化劑도 사용된다.

2) 基劑의 變化

主藥과 같이 基劑도 經時的인 化學變化를 한다.

a) 主藥과의 反應

主藥의 藥効消失과 같이 基劑成分이 基劑에 作用을 미치는 影響으로 酸性의 主藥이 alkali性에서는 基劑의 成分이 加水分解된다. 基劑中の 모든 ester형의 性質이 加水分解되면 物理化學的 變化를 일으킨다.

b) 空氣酸化

基劑는 大部分이 油性物質이므로 酸化되기 쉬운 不飽和結合으로 空氣酸化에 依하여 酸敗되기 쉽다. 이를 防止하기 위해서는 nordihydroguaiaretic acid, 沒食子酸의 여러 alkylester, butylated hydrortoluene이나 協동작용을 얻을 수 있는 상승제로서 citric acid alkylester를 使用한다.

Ⅲ) 軟膏劑의 物理化學的 變化와 防止

연고제의 保存에서 가장 문제를 일으키는 것은 有效成分인 主藥의 失効는 없다하더라도

使用性에서나 品質의 저하등의 다음 要因들도 생각할 수 있다.

### 1) 相의 變化

#### a) 油脂性基劑

50~60°C의 상태에서 均一體이고 그 以下の 低温에서는 polymorphism의 상태로 된다.

#### b) 乳劑性基劑

i) 水分의 증발; o/w type은 保存中 水分이 증발하여 兪고제의 性質을 變化시키므로 이런 종류의 兪고는 tube와 같은 密封性이 좋은 容器를 使用하여야 한다.

ii) 油相의 變化; 相의 상태가 溫度履歷에 變化를 일으켜 保存中에 變化가 생긴다.

iii) 乳劑의 分離; emulsion base에는 emulsion을 安定化시키기 위하여 界面活性化劑를 配合시킨다. pH의 變動으로 因하여 酸化가 일어나며 脂肪類의 混合으로 오는 histogram나 가장 安定化시킬 수 있는 乳化劑의 HLB를 찾아서 製品化한다.

#### c) 水溶性 基劑

polyethyleneglycol基劑는 比較的 低分子量(200~600) 物質인 低融點(0°~20°C)인 成分과 比較적 高分子量(1,000~5,000), 高融點(30~70°C)의 成分이 混合되어서 histogram을 일으켜 相을 變化시키는 일이 많다. 산화되면 pH에 變動이 일어나므로 PEG는 환원제가 필요하며 또한 水分을 吸收하는 性質이 있으므로 保存中에 水分管理를 철저히 하여야 한다.

#### d) 懸濁性基劑

o/w type의 乳劑性基劑와 같이 水分을 증발시키며 sedimentation外에 caking現象이 일어난다.

以上에서 乳劑型, 현탁성기제는 특히 현탁제의 특성을 지니고 있다. 따라서 流粘特性的 원인규명의 절대성을 주지하여야 한다.

## IV] 流粘性特性的 變化와 그의 防止

本劑의 특성에는 藥効, 含量, 毒性, 無菌狀態, 藥物防腐力이 特性, 溶解度, 比重, 현탁성, 再分散性, 粘度, 粒度, 硬度, xylogol, caking, thixotropy등의 現象에 合致되어야 한다.

### 1) 微生物學의 特性

藥効와 含量間에는 相關關係가 있으므로 특정치로 보정이 되어야 한다. 이 함량보정을 위해서는 加溫할때, 室溫經時等を 安定性 實驗으로 變用하여 實行한다.

여기에 소속되는 要因으로서는;

粒度分布의 變化——flocculation

結晶型의 變化——temperature

分散媒의 粒度變化——crystallation, coalescence

첨가물의 變化——分解에 依한 毒性的의 增加

## 2) 物理化學的인 特性

### a) 再分散性

현탁제를 長時間 방치하면 徐徐히 粒子가 沈降된다.

일정시간 후에 더 이상 침전이 되지 않는 상태를 最終沈降容積이라 하며 이 상태에서는 현탁액이 容易하게 재분산되어 均一한 현탁제가 된다.

### b) 結晶成長

현탁제의 粒子가 經時中에 flocculation 또는 coagulation되어 粒子가 成長되는 要因이 되고 있다.

現在 이해되고 있는 理論은 ostwald式으로서 粒子의 크기, 모양, 용해도에 관계가 있다.

그의 防止法으로서는 粒子度를 크게 해주며 形狀을 均一하게 하여주고 界面 energy를 감소시켜 주며 低溫으로 하여 結晶의 成長을 防止해줄 수 있는 物質을 첨가해 준다.

### c) Coagulation

suspension의 不均一性 때문에 오는 熱力學的인 不安定狀態에서 오는 現象이다.

### d) Rheological parameter

要因으로서는 分散媒의 變化, 粒度分布의 變化, 粒子形의 變化 등이 있다.

### e) 色 調

Syrup劑의 경우로서 소아가 복용하는 경우에 많으며 tar色素에 關한 規制가 심하여 現在 使用되고 있는 것은 數種으로 制限되어 있으며 色調의 安定性은 含量의 安定性과 같은 시험을 한다.

## V] 軟膏劑의 生物學的 變化와 其의 防止

有害한 미생물이 汚染되는 경우 人體에 感染될 危險이 있을뿐만 아니라 品質低下의 原因이 된다.

Emulsion, suspension의 분리, 자극, 흡수장애, gas發生, 착색, 流粘學的 特性의 變化를 일으키나 軟膏劑中에서 미생물이 없이 할 수는 없는 입장이므로 방부제를 使用한다. 그러나 방부제를 사용하는 경우 유의해야 될점은 방부제의 水/油 分배계수에 있다.

## Ⅵ] 容器와 保存

### 1) 密封型容器

空氣酸化, 水分증발, 水分吸收, 미생물오염에 대하여 效果的으로 防止할 수 있다.

### 2) 開放型容器

上記의 ①에 關係서는 나쁘나 시간이 지남에 따라서 固化되는 軟膏에 있어서는 使用上의 不便을 적게하여 준다.

### 3) 容器的 機質

金屬, 유리, 플라스틱이 使用된다.

## References

- ① 志內賢彦, 藤井敏雄, 壓司行江, 岡野定軸; 藥劑學, **30**, 31(1971)
- ② Ruth. Hevemeyer; *J. Am. Pharm. Associ. Soci Ed.*, **45**, 121(1956)
- ③ 官崎順一; 藥局, **8**, 167(1957)
- ④ 梅村甲子郎; 藥劑學, **19**, 66(1956)
- ⑤ Bull, A.W.; *J. Pharm. and pharamcol.*, **7**, 806(1955)
- ⑥ Lloyd, N.E.; *J. colloid Soci.*, **14**, 441(1959)
- ⑦ Van den Tempel, M.; *Rec. Trav chim.*, **72**, 433(1953)
- ⑧ Lederer, E.L.; *Kolloid.*, **2**, 71, 61(1935)
- ⑨ Menszel, E., Robinovitz, M. and Madyor, A.; *Am. J. Pharm.*, **132**, 315(1960)
- ⑩ Garrett, E.R.; *J. Pharm. Sci.*, **51**, 35(1962)
- ⑪ Levy. G.; *ibid.*, **50**, 429(1961)