

Acetaminophen 속용정의 제제개발 연구

신현종

한국유나이티드제약 중앙연구소

Research and Development of Acetaminophen Quick-dissolving Tablets

Hyun-Jong Shin

Central R&D Center, Korea United Pharm. Inc.

아세트아미노펜(파라세타몰)은 p-aminophenol 유도체로서 (그림 1) 두통, 치통, 신경통 등의 통증에 널리 사용되는 해열진통제인데 아스피린과 같은 정도의 해열 진통 효과를 나타내며, 이것은 중추신경계의 체온조절 중추에 작용하여 피부혈관을 확장함으로써 열의 확산을 증가시키는 해열작용과 시상 및 대뇌피질에의 통각역치를 높여 진통작용을 하는 것으로 추정된다.

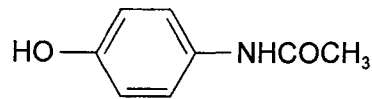


그림 1. Structure of Acetaminophen

아세트아미노펜은 백색의 결정 또는 결정성 가루로 물에 조금 녹고 메탄올 또는 에탄올에 잘 녹으며 수산화나트륨 시액에 녹고 에틸에는 매우 녹기 어렵다 (표 1).

대한약전에는 정제가, 미국약전에는 캡셀제, 좌제, 경구현탁액제, 발포성 건조시럽, 정제 등이 수재되어 있고, 세계 각국에서 OTC 제품으로 1정당 160mg의 휴잉정까지 판매되고 있다.

그러나, 시판되고 있는 정제들은 봉해되어 용출되는데 오랜시간이 소요되어 대한약전에는 약 30분간에 80%이상의 용출기준이 설정되어 있으며, 독특한 쓴맛 때문에 micro-encapsulation 한 제피세립을 사용하고 있으나 역시 1정당 300mg 이상의 확산정이나 속용정은 존재하지 않는다.

이것을 개선하기 위하여 봉해속도가 빠르고 특히 진통효과가 빠르며 물없이 구강내에서 간편히 녹여 복용하거나 또는 씹어서 또는 물과 함께 복용할 수도 있는 「알카펜」 속용정을 개발하게 되었다 (그림 2).

제제학의 목적중 하나는 유효성과 안전성이 뛰어난 제제를 설계하는것으로 약물의 결점을 개선하여 의약품의 유용성을 증대시키고 새로운 능력을 발휘시키는 기술이며 최근에는 안정성, 안전성, 투여용이성, 취급 편리성, 외관, 가격과 더불어 용출, 흡수, 장기이행, 대사,

배설 및 축적까지 고려하여 제형을 선택하는 약물송달 시스템 (drug delivery system)이 연구되어 실용화되고 있다.

제형은 약물의 흡수 즉 약효에 큰 영향을 미치며 약물을 가장 간편하고 안전하게 투여하는 방법은 역시 경구투여이다.(그림 3)

일반적으로 의약품이 소화관으로 부터 흡수되어 생체내에서 높은 약리활성을 나타내려면 우선 소화관에서 신속히 용출되어야 하는데, 약물의 용출속도는 소화관의 흡수속도를 결정하며 혈액중의 약물 농도를 좌우하는 중요한 것으로 약물의 용해도에 따라 다르게 나타난다. 특히, 정제나 캡슐제 같은 고형제제는 소화관 내에서 분해속도가 빠를수록 용출속도도 빠르며 흡수에 큰 영향을 준다 (그림 4). 물론 내복액제가 이런 관점에서는 유리하지만 고형제제 보다 경시적인 안정성은 떨어지고, 맛 조정과 방부제 사용등 취급상의 불편한 단점이 있다.

아세트아미노펜은 최저유효레벨(Minimum Effective Level)이 10-20 $\mu\text{g/ml}$ 이고 최저 중독레벨(Minimum Toxic Level)이 400 $\mu\text{g/ml}$ 로 비교적 치료역(Therapeutic Range)이 넓은, 치료효과와 안전성에서 유리한 약물로 (표 2) 6 시간 까지의 AUC는 66.0 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ $t_{1/2}$ 은 2.5 시간 K_e 는 0.28/hr 이다(표 3).

「알카펜」 속용정에는 쓴맛을 차폐하기 위하여 수용성 코팅기제로 microencapsulation 시킨 제피세립 (식의약청고시 제 98-127 호 규격품)을 1정당 아세트아미노펜으로서 325mg 함유시켰고, 또한 감미제로서 설탕과 유당대신 D-소르비톨이나 크실리톨 23.2%와 삭카린 대신 아스파탐이나 스테비오사이드를 사용했으며, 분해를 촉진시키기 위해 크로스포비돈과 발포제로서 구연산이나 말산 9.4%와 탄산수소나트륨이나 탄산나트륨 12.4%를 혼합하였다. 색소는 사용하지 않고 청량감을 주기 위해 페퍼민트미크론을 추가하여 소량 원료는 배산한 후 혼합하여 정제를 만들었다(표 4). 영국약전의 분산도 시험에서 30 초 이내에 분해하였고, 용출누적율은 1 분간에 95.2%로서 30 분간에 89.3%인 일반정제 보다 빠르다 (그림 5).

표 4. 원료 약품 및 그 분량 (중량%)

아세트아미노펜제피세립	41.2
(아세트아미노펜으로서	325mg)
D-소르비톨	23.2
아스파탐	미량
미결정셀룰로오스	적량
무수구연산	9.4
탄산수소나트륨	12.4
크로스포비돈	소량
스테아린산마그네슘	소량
콜로이달실리콘디옥사이드	소량
페퍼민트미크론	미량
계	100

또한 발포제를 사용했기 때문에 안정성을 보장하기 위하여 방습포장재질인 하이크로스지와 폴리에틸렌, Aluminum Foil 그리고 폴리에틸렌의 4 중지 Foil 을 사용하여 포장하였고 안정

성 Leak Test 를 실시하였다.

Acetaminophen 제제는 그 종류가 너무 많고 쓴맛 등의 단점이 있어서 더 이상의 제제 개발을 포기하기 쉽지만, 이를 극복하여 약효면에서 30 초 이내에 봉쇄되어 1 분간에 용출하면서도 물 없이 언제나 복용이 간편하고 쓴맛을 차폐시키는, 또한 안전성 면에서도 누구나 먹을 수 있도록, 그리고 안정하게 제제를 설계하여, 이미 고정되어 있는 국내 시장에는 물론 해외시장에서도 특징 있는 새로운 제제로 「알카펜」 속용정을 개발하게 되었다.

보통 해열진통제는 빠른 약효를 요구하므로 물 없이 간편히 먹을 수 있고 속효성인 「알카펜」 속용정의 제제 개발은 1997 년 매출액 527 억원 상당의 경구용 진통제 OTC 시장에 상비약 내지 생활 필수품으로도 매우 타당성이 있다고 생각된다.

우선 시험제제를 만들어 필리핀의 GlaxoWellcome 회사에 보내어 이미 좋은 반응을 받았고, 조성물과 제조방법이 국내특허출원 (번호 99-40080)되었으며, 이미 1999 년 10 월에 중국 하얼빈 의약집단 고신기술산업공사에 1 천만 달러의 수출 계약으로 신기술을 이전할 수 있는 계기가 마련되었으며, 또한 동남아와 멕시코등 중남미 시장에도 제품등록을 하고 있는 「알카펜」 속용정의 개량 제제개발은 신물질 개발이 장기간의 고액투자에도 실패의 위험부담이 큰것에 비교하여 많은 장점을 가지고 있으며 우리 한국인의 순수한 약제학적 제제기술에 의한 것이라고 자신한다.

표 1 Paracetamol solubility data

Solvent	Solvent in BPC elixir (%)	Paracetamol solubility		Source
		Proportion	mg ml ⁻¹	
Water	5.6	1 in 90	11.1	Smith and Mitchell (1962)
Ethanol	11.8	1 in 8	125.0	Smith and Mitchell (1962)
Propylene glycol	10.0	1 in 9	111.1	BP
Chloroform	0.1	1 in 50	20.0	Martindale (1982)
Glycerin	qs ≈ 47.5	1 in 50	20.0	Smith and Mitchell (1962)

표 2. 수종 약물의 MEL 및 MTL 값

약 물	MEL ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	MTL ($\mu\text{g}/\text{mL}$)
디곡신	0.6 - 1.3	2 - 9
메프로바메이트	10	100
아세트아미노펜	10- 20	400
아스피린	10 - 100	150 - 300
안티피린	50 - 200	400
퀴니딘	3 - 6	10
클로르프로마진	0.5	1 - 2

표 3. 약물동태학적 파라미터

약 물	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	t_{max} (min)	AUC ($\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$)	$t_{1/2}$ (hr)	k_e (hr^{-1})
독시사이클린	5.7	258	108.4 (0- ∞)	8.8	0.082
리팜피신	8.84	120	45.5(0-8)	-	-
세팔렉신	38.8	55.5	93.0(0-8)	1.0	0.67
아목시실린	8.9	111.6	30.9(0- ∞)	-	-0.69
아세트아미노펜	-	-	66.0(0-6)	2.5	0.28
아스피린	23.1	117.4	407(0-8)	0.05	-
암피실린	6.9	162	25.8(0-8)	1.4	0.53
이소니아젯	14.5	58	114(0-6)	126	0.06
퀴니딘	1.96	162	19.0(0- ∞)	8.4	-
테트라사이클린	4.1	252	74.7(0- ∞)	8.1	0.11
프로프라놀롤	0.05	126.3	804(0-8)	3.2	-

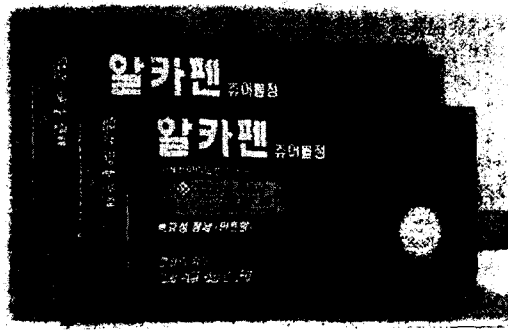


그림 2. 알카펜 속용정

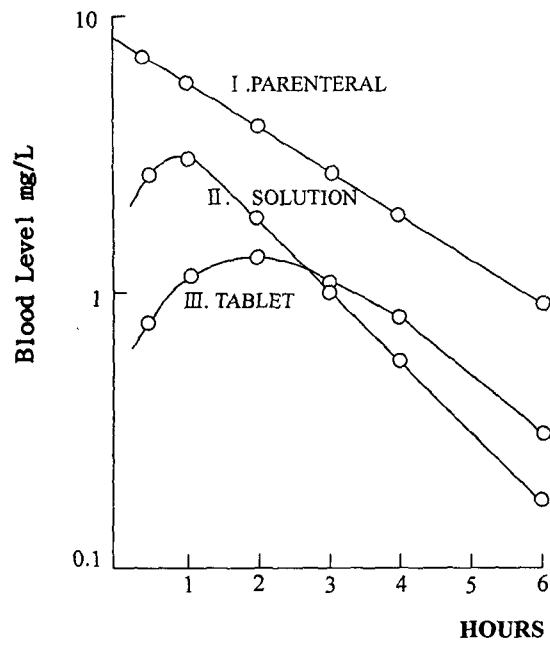


그림 3. 같은 양을 용액(II)과 정제(III)의 경구투여시와 주사제 투여시(I)의 혈중농도 곡선

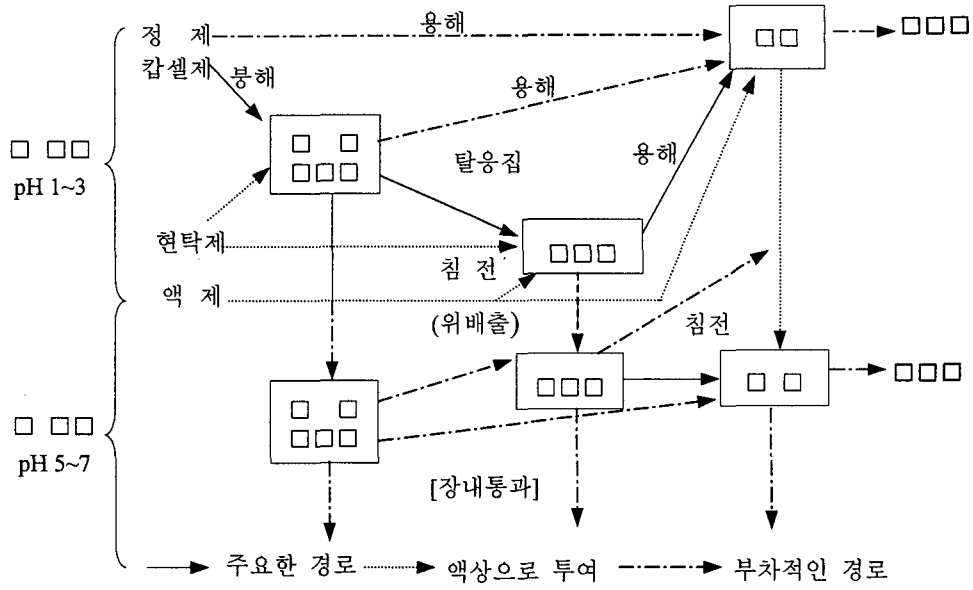


그림 4. 제제중의 약물이 위, 장에 흡수되기까지의 과정

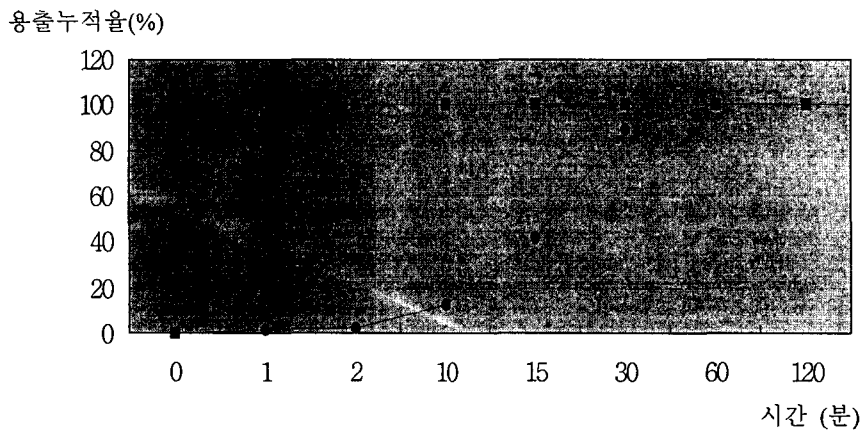


그림 5. 속용정제 (-■-)와 일반정제 (-●-)의 용출 누적율 (%) 비교