

醫藥品과 生物藥劑學

李 民 和

서울大學校 藥學大學 助教授

藥物에 對한 製劑加工은 近來 急速히 發展하였고 內用藥劑는 복잡한 製劑過程을 거친 것이 大部分을 차지하게 되었으며, 製劑加工을 함으로써 藥物의 安全性 및 物理化學的인 安全性의 向上을 가져올 뿐 아니라 藥劑의 適用을 擴大하고, 또한 容易하게 하였으며 特效性加工 등으로 藥效를 調節 또는 使用을 便宜하게 하였다. 그러나 그 反面에 製劑加工의 原因으로 臨床效果가 低下되거나 또는 投與量의 變動을 가져오는 例로 發生하게 되었다.

現在 生産販賣되는 藥劑는, 가령 錠劑 또는 coated tablet를 例로 들면 含有藥物에 對한 含量試驗外에 溶出試驗 또는 崩解試驗을 하게 되어 있고 이들 試驗에 適合하면 生産市販되어 患者에게 投與할 수 있게 되어 있다. 이를 좀더 깊이 고찰해 보면 含量이 表示量대로 含有되어 있고 崩解試驗 또는 溶出試驗에 適合하다고 하는 것은 그 藥劑가 生産過程에서 一定하게 生産되어 있다는, 소위 物理化學的 均一性의 品質管理의 表示는 될지 모르나 그 藥劑가 生體에 投與된 후에 藥效發現의 有効성이 正確히 그리고 最大로 確保되어 있다는 엄밀한 保障은 되어 있지 않는 것이다. 治療效果가 藥劑의 증극적인 목적이라면 아무리 進歩된 製劑 技術을 가지고 內容成分의 正確한 含量 및 經時變化 등을 充分히 考慮하고 극히 아름답게 生産된 藥劑라 할지라도 投與된 後에 內容藥物의 availability가 낮은 것이라면 決코 優秀한 藥劑라고는 할 수 없다. 藥劑는 投與後의 availability가 높은 것이어야 하며, 때문에 投與後 生體內에서의 藥物의 動態에 關한 知識이 必要하게 된다. 여기에 生物藥劑學(biopharmaceutics) 研究의 必要性이 생기게 되며, biopharmaceutics는 다음과 같이 定義되고 있다.

Biopharmaceutics is the study of the factors in influencing the bioavailability of a drug in man and animals and the use of this information to optimize pharmacologic or therapeutic activity of drug products in clinical application.

오늘날 同一한 一般名이나 公定名으로 表示되는 (generic equivalence) 藥劑가 반드시 同一한 治療上의 價値(therapeutic equivalence)를 갖지 않는다는 것은 各種 data로 미루어 의심의 여지가 없으며, 또한 相異한 商品名을 갖는 藥劑가 가령 同一한 劑形으로 製劑

되어 同一한 含量의 原藥을 含有하고 있을지라도 各種 添加物, 處方內容, 製造工程 其他 技術의 差 때문에 同一한 藥効를 나타내지 않게 되는 것이다.

Levy 等²⁾은 aspirin의 prolonged-release dosage form의 경우 藥物吸收에 미치는 factor에 對한 研究에서 製劑加工이 吸收에 variation을 가져옴을 밝히고 있으며, Chapman 等³⁾은 60分以內에 崩해하지 않는 sod. p-aminosalicylate, riboflavin의 糖衣錠은 available한 藥劑라고 할 수 없다고 하였다. Oser 等⁴⁾은 水溶性 vitamin (thiamine, ascorbic acid, riboflavin, nicotinamide 等)의 水溶液을 balance가 充分히 잡힌 食事を 取하고 있는 正常人에 投與했을 때 그 投與量과 尿中排泄量間에는 比例關係가 있으며 水溶性 vitamin 製劑의 availability로서 藥劑投與後의 vitamin의 尿中排泄量을 同量의 vitamin의 水溶液投與後의 尿中排泄量에 對한 比率로 表現할 것을 提案하고 이를 physiological availability라고 하였다. 卽

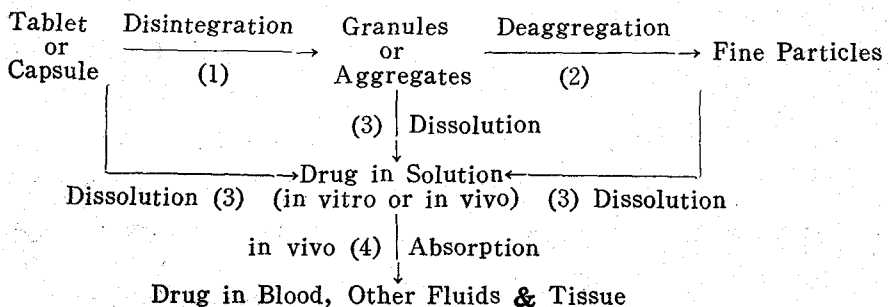
$$\frac{\text{Amount Absorbed from Test Dose}}{\text{Amount Absorbed from the same Dose in the Most Readily Available Form}} \times 100$$

結局 藥劑는 生體로의 吸收가 問題되게 되어 藥物의 生體內吸收에 미치는 영향에는 여러 가지 factor가 介在되는 것으로 藥品相互作用, complex의 形成, 醫藥品의 particle size나 結晶形과 溶解性 및 이와 關聯하여 消化管으로부터의 藥物吸收速度가 問題로 된다.

Glazko 等⁷⁾은 含量 250mg의 chlormphonicol capsule을 10名에게 投與하고 그 尿中排泄量 및 血中濃度로 부터 吸收量을 測定하고 同一含量의 藥品이라도 maker에 따라 吸收量이 다름을 報告하였고, Agwiar 等⁸⁾은 chloramphenicol palmitate의 A, B 두 結晶型에 따라 血清血中濃度에 차이가 난다고 하였다.

또한 Paul 等¹⁾은 nitrofurantoin의 particle size와 尿中排泄量과의 사이에는 關係가 있어 微細한 粉末(70~10 μ)에 比하여 coarse particle (300~80 μ)은 明白히 吸收가 低下된다고 하였다. particle size에 따라 吸收에 差異가 날 뿐 아니라 鹽類의 液類에 따라서도 差異가 난다는 것을 aminosalicylic acid의 경우를 들어 Suk Han Wan 等¹⁰⁾이 報告하고 있다.

藥劑가 經口投與되었을 때 吸收되기 直前까지의 概念圖는 다음과 같다고 할 수 있다¹¹⁾.



即 消化管中에서 藥物은 溶解되어야 비로서 吸收됨을 알 수 있다.

Leonards 等¹²⁾은 finely milled aspirin의 錠劑 및 coarse aspirin의 錠劑 두 種類를 各成人 6名에게 經口投與했을 때 plasma濃度는 前者가 後者보다 높으며 또한 in vitro에서의 溶出速度外 比例한다고 하였고, 0.65g의 aspirin을 含有하는 두 type의 錠劑을 經口投與하여 吸收된 量과 in vitro에서의 溶出速度의 data를 比較했을 때 이 경우 錠劑에 對하여 적절한 基準을 設定함으로써 臨床治療効果의 定量的 指標을 提示해 줄 수 있는 可能性을 Levy¹³⁾는 시사하기도 하였다. Akers 等¹⁴⁾은 4마리의 개에 三個 maker의 市販 dicumarol 錠을 投與하고 吸收曲線과 溶出速度를 測定 比較했을 때 溶出速度의 差에 比例하여 吸收量도 差異가 나타나며 製品間의 吸收量에는 有意의 差가 있음을 지적하였다.

Needham 等¹⁵⁾은 pentobarbituric acid 25mg을 含有하는 錠劑와 sodium butabarbital capsule을 使用하여 USP, Levy 및 magnetic basket method를 使用하여 各各의 溶出速度를 測定하고 分散分析한 結果는 溶出速度測定方法間에는 有意의 差가 있음을 報告하였으며 Sullivan 等¹⁶⁾은 5種의 市販 prednisolon錠의 溶出速度를 測定하고 그 中에서 현저한 差異를 보이는 두 brand로 擇하여 成人 12名에게 投與하여 血中濃度를 測定한 후 이 結果와 溶出速度를 比較했을 때 溶出試驗의 medium은 deionized water 보다는 0.01% polysorbate 80 in 0.1N HCl medium이 잘 一致한다는 것을 發表하였고, Gelber 等¹⁷⁾은 6種의 市販 isoniazid錠을 成人 6名에게 投與했을 때 peak 血中濃度 및 8時間 동안의 吸收量에는 相互 差異가 있음을 보여주고 있다.

Digoxin 製劑는 同一含量이라도 그 商品名이 다르면 治療上 同等하게 有効하다는 보증은 없다는 話題가 Lancet誌의 letters to the editor欄에 言及된 이 話題의 發端은 어떤 digoxin錠으로 몇個月間 安定한 臨床을 받아오던 患者가 商品名이 다른 digoxin錠으로 바꾼 때문에 血中濃度의 현저한 上昇과 中毒症物이 나타났다는 것이다¹⁸⁾. digoxin錠의 治療 효과에 對한 非同等法의 論議가 계속될 즈음에 英國의 Burroghs Wellcome社는 製造工程을 變更시켜 生産한 自社의 digoxin錠 (Lanoxin)에 對하여 重大한 事實을 발견하였다. 즉 이 新製品의 有効성이 近 2倍로 增加됨을 알았다.

Burroghs Wellcome社는 곧 自國內의 全醫師에게 1972年 5月 以後에 製造된 新製品의 Lot No.를 알리고 그 効力の 增加에 關한 警告를 하고 舊製品을 回收措置하였다¹⁹⁾.

同一한 投與經路로 많은 劑形이 使用되는 經口投與劑에서는 品質을 向上시키기 위한 製劑加工이 藥劑에 있어 가장 重要한 藥効上의 問題를 惹起시킬 可能性을 갖게 된다. 服用回數가 적어 便利한 持効性製劑는 高度의 技術水準이 維持되지 않으면 그 복잡한 製造工程은 一變하며 한번에 多量의 藥物을 投與하는 結實를 가져오게 되거나 反對로 體內에 吸收되어 治療에 利用될 藥物量의 減少를 가져오는 原因이 되기도 한다.

따라서 劑形 혹은 어느 會社 製品을 使用하느냐 하는 선택권을 어느 程度 갖고 있는 藥師는

同一內容의 藥이라도 그 選定에 임하면 올바른 判斷을 해야 할 責任을 가지게 되는 것이다.

美國에서는 化學的組成이 같은 藥劑라도 그 効力에는 差異가 있음을 注目하며, 1968年 FDA는 낮은 血中濃度를 가지며 治療效果가 기대될 수 없는 數個會社의 chloramphenicol capsule劑를 市場에서 回收하는 措置를 取한 것이다. 이와 같은 일들이 일어나기 까지는 藥物療法에 있어서의 製劑加工의 役割에 對한 臨床家와 生物藥劑學者의 貢獻이 큰 것이다.

美國藥學會의 見解에 의하면 藥劑의 品質로서 1) 劑形中の 藥理活性成分의 量이 規格의 評容範圍內로서 그 label의 表本量과 같으며 2) 製品마다 含有量이 均一하고 3) 異物, 不純物이 없고 4) 強度(力價), 治療上의 有効性 (therapeutic availability) 및 外觀이 使用될 때까지 維持되어야 하며 5) 藥理活性成分의 充分한 biological availability가 있는 것 등으로 되어 있다.

이러한 美國藥學會의 當국의 主張은 藥劑를 市販함에 있어 製藥 maker는 臨床上的 安定性과 有効성을 명백히 하는 데 充分한 品質試驗을 하며 이들의 information을 醫藥에 從事하는 醫師와 藥師가 쉽게 活用하도록 해야 할 義務가 있다는 것이다. 이러한 品質試驗을 거치지 않은 藥劑는 臨床治療의 目的으로는 使用되어서는 안 된다는 것이다. 여기서의 品質試驗이란 in vitro는 물론 in vivo에서의 data를 包含한 것이다. 生體에 吸收되어 나타나는 藥物의 効力, E 는 藥物固有의 藥理活性, A 와 藥物이 投與된 個體의 그 藥物에 對한 感受性, S 및 作用部位에서의 藥物의 濃度, C 의 函數로서 取扱된다. 即

$$E = f(A, S, C)$$

의 關係가 成立한다.

여기서 A 와 S 는 固有의 것으로 藥劑學의 分野를 떠난 것이나 作用部位에서의 濃度, C 는 製劑加工 및 dose schedule에 의하여 결정될 수 있는 값이며 作用部位에서의 藥物濃度の 時間的變化는 주로 藥物의 吸收 A , 分布 D , 代謝 M 및 排泄 E , 即 $ADME$ 의 速度論으로서

$$\frac{dc}{dt} = f(A, D, M, E)$$

이다.

이는 곧 藥物의 生體內에서의 動態와 化學變化의 動的特性을 나타내는 學問으로서 生物藥劑學의 基礎를 이루며 이를 特히 pharmacokinetics라고 하며 pharmacokinetics의 理論은 극히 數學的인 것으로 이들의 數式은 化學工業, 機械工業, 電氣通信工業에서 취급하는 것과 共通되는 것들이다.

藥劑學分野에서 藥劑의 吸收, 分布, 代謝 및 排泄를 취급하는 生物藥劑學이 pharmacokinetics를 應用하여 研究해온 主題는 다음과 같은 것들이다.

1) 製劑投與後의 $ADME$ 의 速度와 이에 의한 製劑의 評價 2) 劑形으로부터의 藥物吸收性의 評價 3) 藥劑投與計劃의 수집 및 藥物의 體內蓄積의 豫測 4) 藥物의 作用時間 및

作用強度의變動의解釋 및 그 mechanism 5) 藥物의 毒性, 副作用의 豫防方法, 6) 藥物相互作用의 mechanism 7) 藥効, 毒性의 個人差, 種差等の變動의 解明 등이다.

지금까지 說明한 바와 같이 製劑는 가령 同一含量이라도 製劑가 다르면 藥効도 달라지며 安全性, 副作用의 發現도 또한 달라진다는 것을 알 수가 있다. 따라서 여러가지의 製劑를 막연히 同一藥用量으로 製造한다는 것은 바른 製劑를 만드는 態度가 아니며 速効성과 持續性 또는 効果의 確實성과 安全性이라고 하는 個個의 劑形, 혹은 製劑의 特性을 살펴서 그러면서도 藥効와 安全性의 要請에 應하는 製劑를 만든다고 하는 製劑設計의 問題가 提起된다. 製劑의 設計를 생각할 때 무엇보다도 먼저 藥 本來의 目的인 藥効에 立脚해서 出發하여야 하며 바라는 藥効의 發現率을 保證하고 毒性이나 副作用의 出現을 억제하기 위하여 藥의 體內量의 範圍를 定하고 이 體內量을 維持할 수 있는 製劑를 만들도록 하는 것이다. 即 製劑設計는 1) 藥効와 安全性을 增大시키고 2) 品質을 保證하며 3) 藥劑의 適用性を 높이고 마침내는 4) 商品價値를 增大시키는 데에 있다. 勿論 現在로서 製劑設計에 關여될 수 있는 知識은 微淺하다. 그래도 製劑를 藥効와 安全性에서 設計한다는 것은 重要하다. 將來에서의 製劑의 進歩, 信賴性的 確立을 생각한다면 가령 그것이 현재 不完全한 知識일지라도 그중에서 設計를 생각하여야 한다. 왜냐하면 設計가 있어야 비로소 그 結果로부터 얻어진 information이 다음 製劑設計로 feed back될 수 있기 때문이며, 또한 feed back 되지 않으면 안 된다. 여기에 앞으로의 生物藥劑學의 보다 많은 寄與가 期待된다.

參 考 文 獻

- 1) The Editors: *J. pharmacokin. Biopharm*: 1,4(1973)
- 2) G. Levy and Les. E. Hollister: *J. pharm. Sci.*, 54 1121(1965)
- 3) D.G. Chapman, R. Crisafio, and J.A. Campbell: *J. Am. pharm. Assoc., Sci. Ed.*, XLV, 374 (1956)
- 4) D.G. Champman, et al., *ibid.*, 43, 297 (1954)
- 5) B.L. Oser, et al.: *Ind. Eng. Chem., Anal. Ed.*, 17, 405 (1945)
- 6) D. Melnich, et al., *J. Natr.*, 30, 67 (1945)
- 7) A.J. Glazko, A.W. Kinkel, W.C. Alegnani, and E.L. Holmes: *Clin Pharmacol. Therap.* 9, 492 (1968)
- 8) A.J. Aguiar: *J. pharm.* 56, 847 (1967)
- 9) H.E. Paul, A.R. Borgmann: *ibid.*, 56, 882 (1967)
- 10) Suk Hm WAN, P.J. Pentikainen, and D.L. Azarnoff: *J. Pharm. Sci.*, 63, 708 (1974)
- 11) J.G. Wagner: *Biopharmaceutics and Relevant Pharmacokinetics, 1st Ed.*, p. 99 (1971)
- 12) J.R. Leonards, and G. Levy: *Clin. Pharmacol. Therap* 8, 400 (1967)
- 13) G. Levy: *Arch. int. Pharmacodyn*, 152, 59 (1964)

- 14) M. J. Akers, J. L. Lach, and L. J. Fischer: *J. Pharm. Sci.*, **62**, 1192 (1973)
- 15) T. E. Needham, Jr., and L. A. Luzzi: *ibid.*, **63**, 925 (1974)
- 16) T. J. Sullivan, et al., *J. Pharmacokin. Biopharm.*, **2**, 29 (1974)
- 17) R. Gelber, L. Levy, and P. Jacobson: *Clin. Pharmacol. Therap* **10**, 841 (1969)
- 18) *Lancet*, i, 4901: ii, 92, 303, 325, 592, 708, (1972)
- 19) Editorial: *Lancet*, ii, 311 (1972)