

持 效 性 藥 劑

文 相 翁

韓國科學技術研究所

(Received December 17, 1975)

Sang Heub Moon (*Korean Industrial and Scientific Technology, Seoul 131*): Prolonged-action Pharmaceuticals.

과거 수십년간 약학 및 화학자들은 인간의 복지 및 건강유지를 위하여 보다 효과적이고 경제성 및 안정도가 높은 새로운 新藥을 개발하였다. 그러나 이와같이 개발 또는 합성된 신약을 과연 유효 적절하게 사용하고 있느냐 하는데에는 아직도 많은 문제가 남아 있다고 보겠다. 예를 들어 아스피린의 경우 人體의 필요한 部位에서 유효성분의 약을 적절하게 放出시킴으로써 높은 藥效를 장기간 유지하며 또한 사용하기가 편리한 약제를 만들 수 있을 것이다. 이러한 持效性藥劑의 利點을 보다 구체적으로 열거하면 다음과 같다.

1. 簡便性——持效性藥劑는 하루에 수차례씩 약을 복용해야 하는 不便을 제거한다.
2. 經濟性——小量 또는 적은 回數의 投藥으로 약의 過量消耗를 방지한다.
3. 投藥疎忽의 防止——환자의 태만으로 인한 투약결여를 줄인다.
4. 患者看護의 容易——예를들어 약을 복용하기 위하여 夜間에 깨어야하는 不便을 없애 준다.
5. 速效性 藥(short acting drugs)의 有用性 增大——速效성의 藥이라도 장기간 效力을 지속시킬 수가 있다.

이와 같은 持效性 藥劑에 대하여 최근 많은 문헌들이 공개되었다. Ballard¹⁾, Haleblan²⁾ 등은 상품화된 제제들을 소개하였으며 그외에도 많은 總說 및 研究論文들이 있다³⁻⁶⁾. 1973년에는 Alabama에서 이에 대한 심포지움(the symposium on controlled release of biologically active agents)이 있었으며 여기서 발표된 논문들은 후에 책으로 발간되었다⁷⁾. 본 논문에서는 이와 같은 持效性 藥劑의 製法중 주로 物理的 變型方法에 대한 技術을 소개하고자 한다. 우선 一般的인 방법과 그에 고려할 사항을 소개하고 몇가지 상품화 제품의 예를들어 그 제조공정을 설명 하겠다. 또한 持效性 藥劑에 있어서의 問題點과 將來의 필요한 研究分野에 대하여 간단히 舉論 하고자 한다.

持效性 藥劑의 製法

持效性 藥劑의 일반적 제법의 主原理는 유효성분인 藥을 인체에 무해한 他物質과 結合시킴으

로써 인체내에서 最適의 放出速度로 약을 보급토록 하는 것이다. 주로 많이 사용되는 他物質로는 高分子物質이 가장 흔하게 사용되며 따라서 高分子 특유의 물리적 및 화학적 성질을 熟知하는 것이 대단히 중요하다. 지금까지 알려진 持效性 藥劑의 製法을 열거하면 다음과 같다.

1. 액체 또는 고체의 약을 고분자물질로 皮覆하거나 유체중에 용해 또는 분산시키어 媒體중으로 약이 천천히 확산되는 성질을 이용하는 방법.
2. 고체의 고분자물질중에 약을 不均一하게 분산시키고 고체 matrix 를 통하여 약이 외부로 방출되게 하는 방법. 이때에 고체 matrix 는 천천히 분해하는 성질을 가져서 [그중에 포함되었던 약을 방출시킬 수도 있다.
3. 약과고분자물질을 多段式層으로 만드는 방법. 이것은 고분자膜위에 약을 바르고 이와같은 層을 여러개 포개어 sandwich 와 같이 만드는 방법으로 이때에 약의 방출은 확산 또는 고분자물질의 분해에 의하여 이루어 진다.
4. 약을 물의 침투에 의하여 부푸는 고분자 matrix 속에 분산 또는 용해시키는 방법. 이때에 약은 표면에서 내부로 침투하는 수분의 속도에 따라 서서히 외부로 조절방출된다.
5. 粘度가 매우 높은 溶液중에 약을 분산시키어 외부로 서서히 방출시키는 방법.
6. 약을 고분자의 backbone 에 화학적으로 결합시킨 후 화학적 분해반응에 의하여 지속적으로 방출시키는 방법.
7. 약을 고분자형태로 중합하고 이의 가수분해 또는 생물학적 분해에 의하여 방출시키는 방법 이외에도 chemode 또는 dialytrode 등을 사용하여 특정한 장소에 삽입된 약을 외부에서 조절 방출하는 방법도 있으며⁸⁾ 또한 이상의 여러방법들을 복합적으로 사용할 수도 있다.

이상에 열거한 방법중 특히 근래에 많이 사용되고 있는 技術로는 方法 1에 해당하는 微粒子 皮覆法(microencapsulation)이 있다. 微粒子皮覆法이란 0.5~200 μ 크기 정도의 액체 또는 고체 입자를 고분자물질로 coating 하는 기술을 말하며 여기에는 다음의 방법등이 사용된다.^{9,10)}

1. Phase separation—고분자물질이 용해된 용액속에 액체 또는 고체입자들을 분산시키고 여기에 염을 가하거나 pH 를 조절하거나 또는 냉각등을 하여 용해되었던 고분자물질을 석출시키고 이렇게 석출된 고분자물질이 분산된 입자의 표면에 흡착토록 하여 皮膜을 형성토록 한다.
2. Polymerization—皮覆하고자 하는 입자의 표면에서 직접 고분자반응이 일어나게 함으로써 皮膜을 형성시킬 수 있다. 여기에는 통상 interfacial polymerization 방법과 *In situ* polymerization 의 두가지가 응용된다.

3. Physical method—Fluidized bed, spray dryer, granulator 및 multi-orifice apparatus 등의 기계를 사용하여 고분자물질을 입자표면에 직접 皮覆시키는 방법이다. 微粒子皮覆法 이외에 고분자 matrix 의 이용법(方法 2)에서는 silicone rubber 가 많이 사용된다¹¹⁾. 특히 polydimethylsiloxane 은 biocompatibility 와 membrane 으로서의 성질이 양호하여 contraceptive steroids 의 응용에 많이 사용되고 있다^{12,13)}. 물의 침투를 이용한 方法 4의 대표적인 예로는 Theeuwes¹⁴⁾등에 의하여 고안된 滲透壓펌프(osmotic pump)가 있다. 이는 membrane 을 통하여 내부로 침투하는 물의 삼투압을 이용하여 내부의 작은 구멍(orifice)으로 방출시키는 방법으로 비교적 일정한 방출속도를 유지시킬 수 있는 잇점을 가진다¹⁵⁾. 한편 高粘度의 溶液을 만들기 위하여는(方法 5) gelatin, carrageenan, gum arabic, alginates, carboxy methyl cellulose 등과 같이 낮은 濃度에서도 높은 粘性을 보이는 hydrocolloids 를 사용하는 것이 통례이다¹⁶⁾. 化學的 變型의 경우(方法 6, 7)에서는 藥—高分子間의 결합특성, 單量體間의 化學的 특성 및 고분자물질의 구조등을 고려하여 合成된다^{17,18)}.

Cowsar¹⁹⁾는 持効性 藥劑의 제조에 있어 특히 주의해야 할 사항들을 다음과 같이 지적하였다.

1. 필요한 藥效를 얻기 위한 有效成分의 最適濃度를 정확히 조절, 유지시킬 것. 대개의 경우가 最適濃度는 재래식 제법에 의한 藥劑의 농도보다 훨씬 낮은 값을 갖는다.

2. 人體내에서 흡수되는 약의 경로 및 그 속도를 정확히 이해할 것. 약의 흡수란 신진대사, 배설 및 비활성화 등을 모두 포함한다. 통상적으로 이에 대하여는 一次式으로 가정하나 만일에 이러한 가정이 틀렸을 때에는 人體내의 약의 維持濃度에 큰 영향을 준다.

3. 선택된 持効性藥劑의 제법에 따라 약의 방출 메카니즘 및 속도가 어떻게 변화하는지를 고려할 것.

4. 人體條件의 변화에 따른 약의 방출속도의 변화를 고려할 것.

5. 사용되는 고분자물질의 물리적, 화학적 및 생체적 성질에 따른 제한조건을 고려할 것. 예를 들어 약의 사용이 滿了된 후에 남은 잔여 고분자물질이 배설되는지 또는 분해되는지의 여부 등을 주의해야 한다.

6. 사용되는 고분자 및 기타물질의 biocompatibility 및 경계성등도 고려되어야 할 것이다.

以上에서의 持効性藥劑의 一般的 製法說明에 이어 다음은 실제로 개발된 제품의 製法을 몇가지 例述하기로 한다.

Sodium pentobarbital²⁰⁾—이 製法은 *in situ* polymerization에 의하여 sodium pentobarbital을 nylon으로 微粒子皮覆하는 것으로 우선 다음의 순서에 의하여 基本溶液들이 제조되었다.

1. 容積比가 1:4인 chloroform과 cyclohexane의 混合溶液을 제조한다.

2. 위의 混合溶液에 0.16%의 sebacyl chloride를 가한다.

3. 다른 容器에 1)에서의 混合溶液에 1%의 emulsifier를 가한 溶液을 만든다.

4. 따로 2%의 methylcellulose를 포함하는 수용액을 만든다.

5. 또한 2%의 sodium pentobarbital과 6.75%의 1,6-hexamethylenediamine을 포함하는 수용액을 제조한다.

이와같이 4種의 溶液이 준비되면 다음절차에 의하여 製品을 제조한다.

1. 같은 容積(25 ml)의 methylcellose 수용액과 sodium pentobarbital-hexamethylenediamine 수용액을 서서히 혼합한다.

2. 다음 emulsifier를 포함한 용액 165 ml를 윗 수용액에 약 30초의 시간에 걸쳐 조금씩 가한다.

3. 다시 sebacyl chloride 포함용액 165 ml를 가한 후 10초동안 高速으로 混合하고 또 1분동안 低速으로 교반해 준다.

4. 반응에 의하여 만들어진 nylon capsule들은 靜置하여 가라앉힌 후 윗용액은 기울여서 제거한다. 제조된 nylon capsule은 다시 噴霧乾燥機에 의하여 건조되어 粉末로 된다. 噴霧乾燥를 위하여는 우선 nylon capsule과 15 ml의 chloroform을 혼합한 후 분무건조기의 入口에 계속 교반된 상태로 보내어 진다. 건조기의 내부 온도는 항상 125°로 유지된다. 제조된 粉末은 잔여의 용매 및 수분을 없애기 위하여 35°의 진공 oven 속에 10~12시간 방치된다. 최종제품은 직접 打錠機에 의하여 錠劑로 만들 수 있다. Fig. 1은 이상과 같이 제조된 微粒子皮覆型과 純粹 sodium pentobarbital의 放出速度를 比較한 것이다. 그림에서 보는 바와 같이 순수 sodium pentobarbital은 거의 순간적으로 0.1 N HCl 용액에 녹는데 반하여 nylon capsule의 微粒

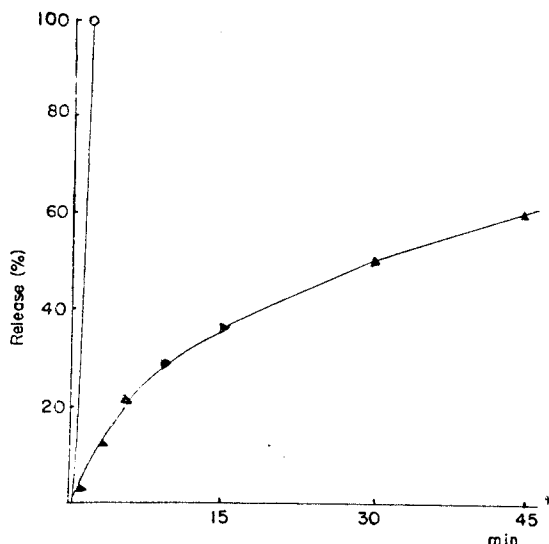


Fig. 1—Comparison of the releasing rate of microencapsulated (▲) and pure (○) sodium pentobarbital.

子型 sodium pentobarbital 은 45분 경과후에도 약 60%만이 放出되었다. 따라서 後者는 현저한 持效性을 갖는다고 볼 수 있다.

Tripelennamine hydrochloride—製法은 tripelennamine hydrochloride 를 두가지 형태의 고분자 물질과 각각 혼합한 후 이 두 중간제품을 적당한 비율로 다시 혼합, 타정하여 持效性을 갖게하는 방법이다. 우선 tripelennamine hydrochloride 를 고분자 물질과 혼합하여 서로 다른 두가지의 중간제품(core와 coating用)을 만드는 절차를 설명하겠다.

1) Core—670 g의 tripelennamine hydrochloride 를 용융된 655 g의 carnauba wax와 655 g의 stearyl alcohol에 가하고 그 혼합물을 굳을 때까지 교반한다. 이러한 wax 혼합물을 16 mesh screen에 통과시켜서 微粒子로 만든 후 여기에 220 g의 magnesium stearate를 가하여 표면을 윤활시킨다. 다음 혼합물을 10/32인치 크기의 punch와 die를 사용하여 打錠한다.

2) Coating—330 g의 tripelennamine hydrochloride를 132 g의 carbowax 6000, 1.45 g의 milk sugar, 397 g의 confectioner's sugar 및 132 g의 talcum과 잘 혼합한다. 이 혼합물은 적절한 크기의 체를 통과한 후 40 g의 acacia와 40 g의 tragacanth를 포함하는 50%의 hydroalcoholic 용액을 binder로 사용하여 granulation한다. 다시 sieve를 통과시킨 후 微粒子들은 약 40°이하에서 건조된다.

이상과 같이 제조된 coating 粒子는 13/32인치 크기의 punch와 die를 사용하여 앞에서 제조된 core의 주위에 打錠시킨다. 위의 양은 10,000개의 錠劑를 만드는 기준이며 결과로 제조된 一錠 중에는 10 mg의 tripelennamine hydrochloride가 포함되어 있다. 이 중 67 mg은 core중에 포함되어 있으며 나머지 33 mg은 coating부위에 들어 있다. Table I은 이와 같이 제조된 持效性 tripelennamine hydrochloride의 放出速度에 관한 실험결과이다. 결과에 의하면 위액 중에서 초기 1시간 사이에 40~50%의 약이 방출되며 그 후로는 거의 일정하게 방출되는 것을 알수

Table I—Releasing rate of tripeleminamine hydrochloride

Time(hr)	Released per cent	
	Exp. I	Exp. II
1hr in stomach	48.3	38.90
2hr in stomach	4.25	5.30
1hr in intestine	8.05	7.00
2hr in intestine	6.62	8.60
3hr in intestine	7.07	7.80
4hr in intestine	5.67	7.50
5hr in intestine	5.67	6.60
6hr in intestine	10.40	9.20
7hr in intestine	4.25	9.10

있다. 이것은 초기에 50%정도의 약을 위액에서 급격히 방출하고 다시 장액에서 나머지 50%의 약을 일시에 방출하는 재래식의 藥劑에 비하여 훨씬 효과적인 제제임을 말해준다.

Salicylic acid—이 製法은 salicylic acid가 분산되어 있는 고분자물질과 약을 포함하지 않은 얇은 고분자 皮膜을 多段式層(laminate)으로 만드는 방법이다. Salicylic acid를 포함한 고분자膜은 다음과 같이 제조하였다.

1) 9:1비율의 methylene chloride-methanol 혼합용액에 10%의 용질(salicylic acid+hydroxypropyl cellulose)을 격렬한 교반하에서 서서히 가한다. 이때의 hydroxypropyl cellulose는 평균분자량이 100,000이며 5%수용액의 점도는 75~150 cps이다. 다음 이 용액을 teflon이 덮혀진 유리판 위에 0.64 mm~2.54 mm의 두께로 깔고 최소한 24시간 이상의 시간에 걸쳐 공기로 건조하면 salicylic acid는 hydroxypropyl cellulose 중에 분산된 막이 형성된다.

다음 약을 포함하지 않은 고분자膜도 비슷한 방법으로 제조한다. 즉

2) 9:1비율의 methylene chloride-methanol 혼합용액에 hydroxypropyl cellulose와 polyvinyl acetate의 혼합분말 10%를 서서히 가해서 용해시킨다. 역시 이 용액을 teflon으로 피막된 유리판 위에서 casting한 후 24시간 공기건조하면 membrane이 형성된다.

多段層의 제조는 다음과 같이 한다.

3) 우선 salicylic acid를 포함한 피막을 5×5 cm의 규격으로 잘라서 teflon 피막된 유리판 위에 놓고 한면을 methylene chloride로 噴霧시킨다. 다음 약간 큰 크기의 membrane을 즉시 그 위에 포개고 압력을 약간 가한 후 역시 24시간 공기건조하면 완전히 밀착된 二重層이 제조된다.

이와 같이 만든 제품의 放出速度를 재래식의 salicylic acid와 고분자를 혼합한 제품과 비교한 결과가 Fig. 2에 표시되어 있다. 그림에서 보면 membrane을 첨가 사용하였을 경우 放出速度는 거의 一次式으로 표시됨을 볼 수 있다.

問 題 點

持效性 藥劑의 잇점 및 그 제조방법은 위와 같이 많이 연구개발되었다. 그러나 이에 수반되는 여러가지 문제점 및 과제들도 몇가지 있다고 보겠다. Nairn²³⁾은 持效性 藥劑의 문제점들을

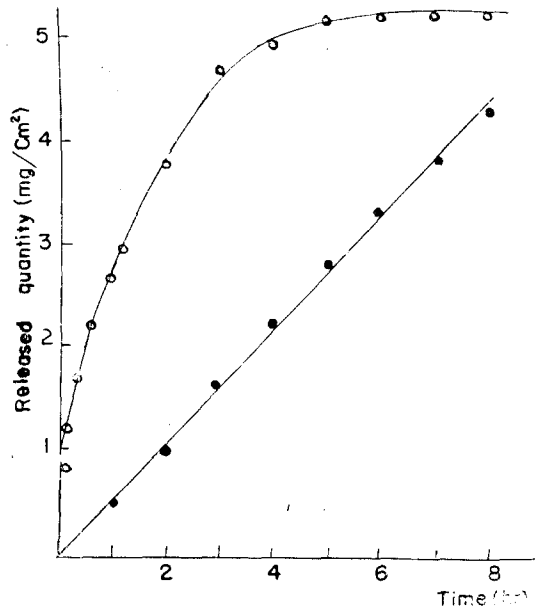


Fig. 2—The releasing rate of salicylic acid in 20% preparation dispersed in hydroxypropyl cellulose, ○ : No membrane, ● : Laminate using membrane.

다음과 같이 지적하였다.

1. 持效性 藥劑를 24시간 계속 사용하는 경우 인체내에서의 약의 축적이 야기될 수도 있다. 특히 약의 흡수속도가 낮을 경우, 계속 복용했을 때의 전번 투여시의 잔여농도가 축적되어 불필요하게 높은 혈중농도를 유지시킨다. 이는 새로운 부작용의 원인이 될 가능성도 있으므로 이에 대한 철저한 연구가 필요할 것이다.

2. 持效性 藥劑의 製法 선정은 특히 중요하다. 특히 내장에서의 통과경로에 따라 영향을 받아 너무 낮은 속도로 방출되지 않도록 주의하여야 한다.

3. 심한 독성 또는 부작용을 야기했을 경우에 약의 작용을 즉시 정지시키는 방법도 연구되어야 한다.

4. 환자의 개별성 및 건강상태에 따라 약의 흡수속도가 변했을 경우에 대처한 藥劑를 고안하여야 할 것이다.

5. 보다 경제성이 높고 제조가 간편한 製法の 개발도 필요하다.

이상의 여러 문제점을 고려하여 각 분야의 과학자들, 즉 약학자, 의학자, 화학자 및 화학공학자의 적극적인 참여가 기대된다.

文 獻

1. B.E. Ballard and E. Nelson, *Prolonged-Action Pharmaceuticals*, Remington's Pharmaceutical Sciences, 14th ed., p-1699.
2. J.K. Haleblian and F.W. Goodhart, *J. Pharm. Sci.*, 64, 1085 (1975).
3. T.M.S. Chang, *Science*, 146, 524 (1964).
4. T.M.S. Chang, L.F. Johnson and O.J. Ransome, *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 45, 706 (1967).

5. T.M.S. Chang and M.J. Poznansky, *Nature*, **218**, 243 (1968).
6. C. Thies, *J. Phys. Chem.*, **70**, 3783 (1966).
7. A.C. Tanquary and R.E. Lacey, *Controlled Release of Biologically Active Agents*, Plenum Press, New York, 1974.
8. P. Siegel and J.R. Atkinson, *J. Appl. Physiol.*, **30**, 900 (1971).
9. J.E. Vandegaer, *Microencapsulation*, Plenum Press, New York, 1974.
10. M. Gutcho, *Capsule Technology and Microencapsulation*, Noyes Data Corporation, 1972.
11. T.J. Roseman, Silicone Rubber, in A.C. Tanquary and R.E. Lacey (eds), *Controlled Release of Biologically Active Agents*, Plenum Press, New York, 1974.
12. T.J. Roseman, *J. Pharm. Sci.*, **61**, 46 (1972).
13. T.J. Roseman and W.I. Higuchi, *J. Pharm. Sci.*, **59**, 353 (1970).
14. F. Theuwes, *J. Pharm. Sci.*, **64**, 1987 (1975).
15. F. Theeuwes and T. Higuchi, *U.S. Pat.* 3,845,770 (1974).
16. R.L. Whistler and J.M. Bemiller, *Industrial Gums*, Academic Press, New York, 1959.
17. H. Morawetz and E. Gaetjens, *J. Polymer Sci.*, **32**, 526 (1958).
18. R.F.B. Davies and G.E. Reynolds, *J. Appl. Polymer Sci.*, **12**, 47 (1968).
19. D.R. Cowsar, *Introduction to Controlled Release*, in A.C. Tanquary and R.E. Lacey(eds.), *Controlled Release of Biologically Active Agents*, Plenum Press, New York, 1974.
20. L.A. Luzzi, M.A. Zoglio, and H.V. Maulding, *J. Pharm. Sci.*, **59**, 338 (1970).
21. J. Cooper and J.J. Windheuser, *U.S. Pat.* 2,887,438 (1959).
22. S. Bordkin and F.E. Tucker, *J. Pharm. Sci.*, **64**, 1289 (1975).
23. G. Nairn, *Can. Pharm. J.*, **336**, 236 (1969).