

아세트아미노펜 액상좌제의 물리화학적 특성에 미치는 첨가제의 영향

최한곤* · 정재희** · 유제만** · 이미경* · 김인숙* · 이범진*** · 김종국**

*서울대학교 약학대학, **동화약품 공업(주) 중앙연구소, ***강원대학교 약학대학

(Received February 19, 1998)

Effect of Additives on the Physicochemical Properties of Acetaminophen Liquid Suppository

Han-Gon Choi*, Jae-Hee Jung**, Jei-Man Ryu**, Mi-Kyung Lee*, In-Sook Kim*, Beom-Jin Lee*** and Chong-Kook Kim**

*College of Pharmacy, Seoul National University, Seoul 151-742, Korea

**Research Laboratories, Dong-Wha Pharma. Co. Ltd., Anyang 187, Korea

***College of Pharmacy, Kangwon National University, Chuncheon 200-701, Korea

Abstract—To optimize the formulation of acetaminophen liquid suppository, the effect of additives on the physicochemical properties of liquid suppository base was investigated. The physicochemical properties of P 407/P 188 (15/15%) (abbreviated in 15/15) and P 407/P188 (15/20%) (abbreviated in 15/20) were measured after the addition of following additives: 2.5% acetaminophen as an active ingredient, vehicle components (5% ethanol, 5% propylene glycol, 5% glycerin), preservatives (0.1% sodium benzoate, 0.1% methylparahydroxybenzoate, 0.1% propylparahydroxybenzoate) and 1% of sodium chloride as an ionic strength controlling agent. Poloxamer gel was prepared with three different buffer solutions (pH 1.2, 4.0 and 6.8) and the physicochemical properties, gelation temperature, gel strength and bioadhesive force, were determined. In the results, the effect of additives on the physicochemical properties was dependent on their bonding capacities including hydrogen bonding and cross-linking bonding. Because the hydrogen-bonding capacities of acetaminophen, ethanol and propylene glycol were smaller than that of poloxamer, the binding force of poloxamer gel became weak by their putting in between poloxamer gel. Therefore, the gelation temperature (15/15, 35.7°C vs 37.0, 39.4 38.2°C; 15/20, 29.2°C vs 31.2, 32.0, 30.3°C) increased, and gel strength (15/15, 4.03 sec vs 2.72, 2.08, 3.12 sec; 15/20, 300 g vs 50, 50, 200 g) and bioadhesive force (15/15, 6.8×10^2 dyne/cm² vs 3.2, 6.0, 6.0×10^2 dyne/cm²; 15/20, 97.3×10^2 dyne/cm² vs 11.1, 89.5, 92.0×10^2 dyne/cm²) decreased. Furthermore, the binding force of poloxamer gel became strong due to the hydrogen-bonding capacities of glycerin and the cross-linking bonding of sodium salt. Then, the gelation temperature (15/15, 35.0, 32.1°C; 15/20, 26.0, 21.0°C) decreased, and gel strength (15/15, 6.51 sec, 300 g; 15/20, 500, 650 g) and bioadhesive force (15/15, 7.2, 81.6×10^2 dyne/cm²; 15/20, 112.3, 309.2×10^2 dyne/cm²) increased. The effect of pH on the physicochemical properties of poloxamer gel was dependent on the ingredients with which the buffer solutions were prepared. Poloxamer gels prepared with pH 1.2 and 4.0 buffer solutions had the increasing gelation temperature (15/15, 37.5, 38.1°C; 15/20, 33.1, 34.0°C) and the decreasing gel strength (15/15, 2.98, 3.81 sec; 15/20, 200, 200 g) and bioadhesive force (15/15, 7.0×10^2 dyne/cm²; 15/20, $74.0 \sim 88.1 \times 10^2$ dyne/cm²) owing to HCl. Poloxamer gel prepared with pH 6.8 buffer solutions had the decreasing gelation temperature (15/15, 27.2°C; 15/20, 22.3°C) and the increasing gel strength (15/15, 400 g; 15/20, 550 g) and bioadhesive force (15/15, 207.0×10^2 dyne/cm²; 15/20, 215.0×10^2 dyne/cm²) due to the cross-linking bonding of NaH₂PO₄ and K₂HPO₄.

Keywords □ Acetaminophen, Liquid suppository, Gelation temperature, Gel strength, Bioadhesive force.

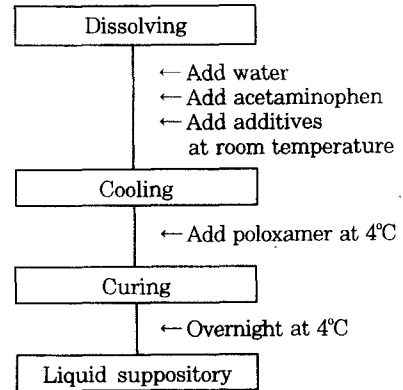
* 본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로
(전화) 02-880-7867 (팩스) 02-873-7482

진통해열제인 아세트아미노펜은 경구투여하면 위장관을 자극하여 출혈, 구토, 소화불량등 위장장애를 일으키는 경우가 있다. 또한 이 약은 매우 쓰기 때문에 유·소아에게 경구투여가 쉽지 않다. 이러한 문제점때문에 유·소아에게는 위장장애를 피하고 투여하기 용이하도록 좌제 형태로 제형화하여 투여하고 있다. 그러나 기존 고형좌제는 실온에서 고형이기 때문에 생산 및 취급이 불편하고 투여시 환자들이 이물감 및 불쾌감을 느끼는 단점을 가지고 있으며 투약 후 대장의 연동으로 인해 대장 말단으로 이행되어 직장이 아닌 대장에서 흡수되는 경우가 있다. 대장에서 흡수되는 경우에는 흡수속도가 느리며 간초회통과효과때문에 생체이용율이 감소되는 경향이 있다. 따라서 이러한 기존 고형좌제의 단점을 해결하기 위하여 상온에서는 액체상태이고 투여후에는 즉시 겔화되면서 직장점막에 부착하여 약물을 방출함으로써 이물감이 없으며 생체이용율을 증가시킬 수 있는 액상좌제를 개발하여 보고한바 있다.^{1,2)}

본 연구에서는 액상좌제 개발의 기초연구로서 주약, 액상좌제의 특성을 부여하기 위하여 사용하는 생체부착성 고분자 및 그외의 첨가제가 폴록사머겔의 물리화학적 특성, 즉 겔화온도, 겔강도 및 생체부착력에 어떤 영향을 주는가하는 연구를 하였다. 기타 첨가제로서 수불용성인 주약을 용해시킬 수 있는 용매, 액상에서 미생물의 서식을 억제하는 방부제, 주약의 안정성에 관련된 이온강도 조정제 및 pH 조정제등이 폴록사머겔의 물리화학적 특성 변화에 미치는 영향을 연구하여 지견을 얻었기에 보고하고자 한다.

실험방법

원료 및 기기 - 폴록사머 407 및 폴록사머 188 등은 BASF(German)에서, 카보폴 및 폴리카보필은 BF Goodrich(USA)에서 각각 구입하였다. 아세트아미노펜, 에탄올, 글리세린, 프로필렌글리콜, 벤젠나트륨, 프로필파라벤, 메칠파라벤 및 염화나트륨 등은 약전품을 사용하였고 염산, 수산화나트륨, 일수소인산나트륨 및 이수소인산나트륨은 일급시약을 사용하였다. 기기로는 저온항온조(Heto, High technology of Scandinavia), 교반기(DMS stirring hot plate, Model DS-201 HS), 프로펠러교반기 (Homo-mixer, Hanyang Industry) 및 디지털온도계 (Ika Labortechnik, RET digi-visc) 등을 사용하였다. 겔화온도, 겔강도 및 생체부착력 측정



Scheme I - Schematic diagram for preparing poloxamer gel.

기 (Fig. 1~3)는 자체적으로 제작하였다.^{1,2)}

폴록사머겔의 제조 - Scheme I과 같이 실온에서 물에 아세트아미노펜 및 첨가제를 차례대로 녹이고 냉각시킨 후 4°C에서 폴록사머를 첨가하여 녹였다. 이 액을 냉장고에서 하루 방치하여 거품을 제거하였다.^{1,2,4)}

물리화학적 특성 측정

겔화온도 - 폴록사머겔 약 10 g을 20 ml 용기에 마그네틱 바와 함께 넣고 4°C의 항온조에 장치한 다음, Fig. 1과 같이 마그네틱 바와 접촉하지 않도록 디지털 온도계를 시료에 꽂는다. 일정속도로 교반하면서 온도를 1°C/분의 속도로 상승시키면서 마그네틱바가 완전히 멈추는 온도를 겔화온도로 하였다(Fig. 1).^{1,2)}

겔강도 - 100 ml 메스실린더에 폴록사머겔 50 g을 넣고 36.5°C 항온조에서 30분간 평형시킨 후, 겔강도

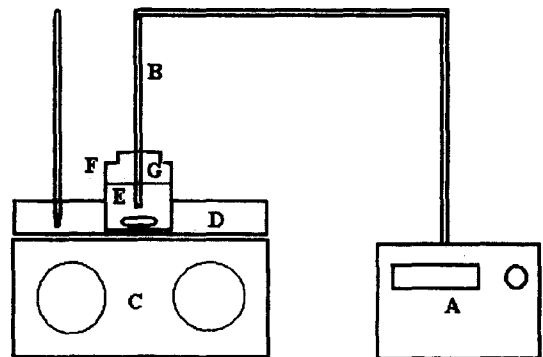


Fig. 1 - Gelation temperature-measuring device. (A) thermister: (B) thermosensor: (C) stirrer: (D) water bath: (E) stirring bar: (F) vial, (G) poloxamer gel.

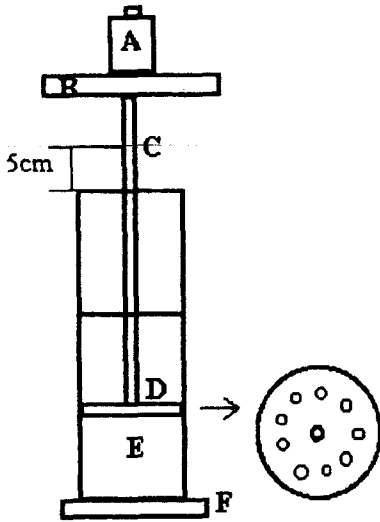


Fig. 2 — Gel strength temperature-measuring device.
 (A) weights: (B) weight pan: (C) stem: (D) disc:
 (E) poloxamer gel: (F) base.

측정기구를 메스실린더 위에 올려놓고 젤강도 측정기구 (무게 : 31 g)가 5 cm 내려갈 때의 시간(초)을 측정하였다. 만일 내려가지 않을 때는 분동을 젤강도 측정기구 위에 올려놓아 측정기구가 내려갈 때의 분동의 무게(g)로 젤강도를 측정하였다(Fig. 2).^{1,2)}

생체부착력시험 - 토끼의 직장점막을 적출하고 생리 식염수로 세척한 후 바이알의 고무전에 부착시킨 다음 알루미늄캡으로 고정시키고 36.5°C에서 시험시작전 까지 보관한다. 시험시작 후 직장점막이 부착된 두 개의 바이알을 Fig. 3과 같은 생체부착력 측정장치에 정착시키고 그 사이에 미리 36.5°C에서 보관중인 폴록사머젤 0.05 g을 넣은 다음 아래의 높이조정기계를 이용하여 바이알을 부착시킴과 동시에 영점을 조정한다. 정확히 5분후 Fig. 3의 오른쪽 부위에 분동을 차례로 올려 놓

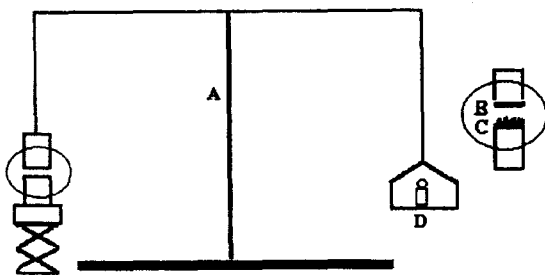


Fig. 3 — Bioadhesive force-measuring device.
 (A) modified balance: (B) rectal tissue: (C) poloxamer gel: (D) weights.

아 두개의 바이알이 서로 분리되는 순간의 분동무게를 단위면적당 미치는 힘으로 환산하여 생체부착력을 측정하였다(Fig. 3).^{1,2)}

실험결과 및 고찰

액상좌제는 기존 고형좌제의 문제점을 해결한 좌제로서 상온에서 액상이고 체내에서 겔을 형성할 수 있도록 하기 위해 체내 온도가 36.5°C인 것을 감안하여 액상좌제의 적절한 겔화온도를 30~36°C로 정하였으며 이 조건을 만족시키는 폴록사머젤 시스템인 P 407/P 188(15%/15%)(15/15로 약칭) 및 (15%/20%)(15/20로 약칭)에 첨가제를 첨가하여 물리화학적 특성을 검토하였다.^{1,2)} 첨가제로는 주약인 아세트아미노펜을 1회 상용량(125 mg) 및 좌제 1회 적정투여량(5 g)을 감안하여 2.5%를 첨가하였다. 수불용성인 아세트아미노펜을 용해시킬 수 있는 에탄올, 글리세린 및 프로필렌

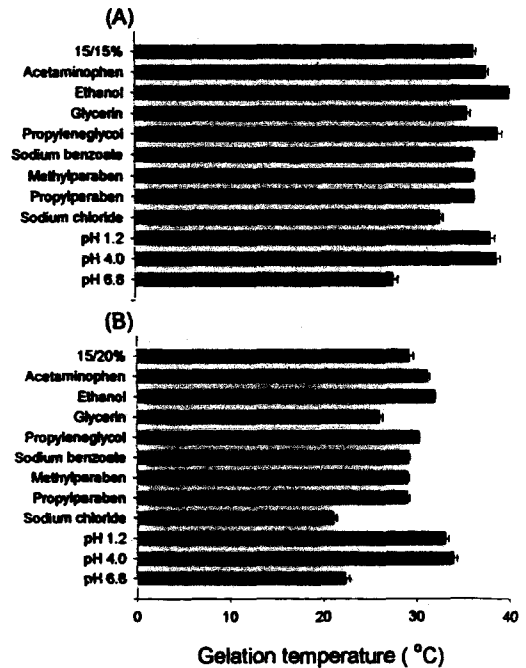


Fig. 4 — Effect of additives on the gelation temperature (°C) of poloxamer gel.

The concentration of acetaminophen, ethanol, glycerin, propylene glycol, sodium benzoate, methyl paraben, propyl paraben and sodium chloride were 2.5, 5, 5, 5, 0.1, 0.1, 0.1 and 1%, respectively. The horizontal bar represents the mean±S.D. of 5 experiments.

글리콜과 같은 용매를 보건원고시 규정에 따라³⁾ 5% 첨가하였으며 액상에서 미생물의 서식을 억제하는 벤젠나트륨, 프로필파라벤 및 메칠파라벤과 같은 방부제를 보건원고시 규정에 따라³⁾ 0.1% 첨가하였고 이온강도 조정제인 염화나트륨은 1% 첨가하였다. 염산 0.1 N 100 ml에 수산화나트륨 0.1 N을 첨가하여 pH를 조정 한 후 물을 넣어 1 L로 제조한 pH 1.2, 4.0 용액 및 일 수소인산 칼륨 0.2 M 100 ml에 이수소인산나트륨 0.2 M을 첨가하여 pH를 조정 한 후 물을 넣어 1 L로 제조한 pH 6.8 용액으로 폴록사머젤을 제조하여 pH에 따른 폴록사머젤의 물리화학적 특성을 검토하였다. 그 결과는 Fig. 4~6에 나타난 바와 같으며 Fig. 5에서 P 407/P 188(15/15%)는 겔강도가 비교적 약하여 겔강도 측정기기가 5 cm를 이동할 때의 시간(초)으로, P 407/P 188(15/20%)는 겔강도가 비교적 강하여 겔강도 측정기기위에 분동을 올려놓아 5 cm를 이동할 때의

분동무게(g)로 겔강도를 측정하였다.

아세트아미노펜 2.5%를 15/15에 첨가하면 겔화온도는 35.7°C에서 37.0°C로, 15/20에 첨가하면 29.2°C에서 31.2°C로 약 2°C 증가한다. 15/15에서 겔강도는 4.03초에서 2.72초로, 생체부착력은 6.8×10^2 dyne/cm²에서 3.2×10^2 dyne/cm²로 크게 감소하며, 마찬가지로 15/20에서 겔강도가 300 g에서 50 g로, 생체부착력은 97.3×10^2 dyne/cm²에서 11.1×10^2 dyne/cm²로 크게 감소하는 경향을 나타내었다. 폴록사머가 저온에서는 액상이고 온도가 올라갈수록 겔을 형성하는 이유는 두 가지 가설로 설명되어 지고 있다. 하나는 탈용매화 현상으로 저온에서는 물과 폴록사머가 미셀을 형성하고 있다가 온도가 올라감에 따라 미셀을 형성하고 있는 물이 빠져 나가고(탈용매화현상) 미셀을 형성하는 폴록사머의 농도가 높아져 겔을 형성한다는 가설이다. 다른 하나는 입체구조의 변화 가설로 폴록사머가 저온

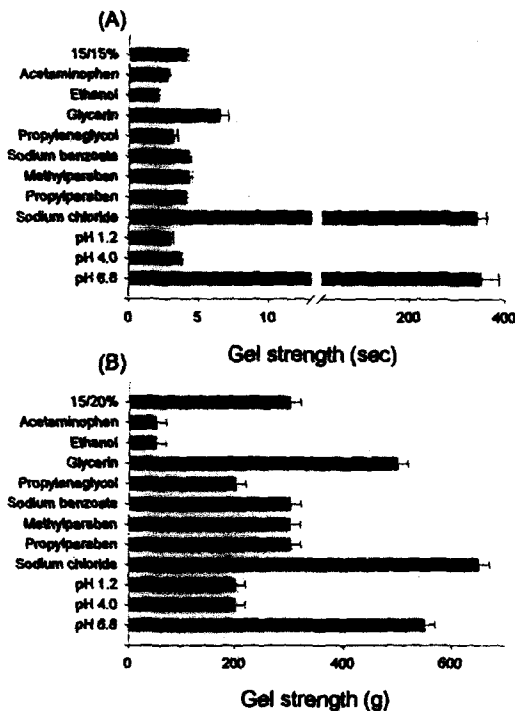


Fig. 5 — Effect of additives on the gel strength (sec, g) of poloxamer gel. The concentration of acetaminophen, ethanol, glycerin, propylene glycol, sodium benzoate, methyl paraben, propyl paraben and sodium chloride were 2.5, 5, 5, 5, 0.1, 0.1, 0.1 and 1%, respectively. The horizontal bar represents the mean \pm S.D. of 5 experiments.

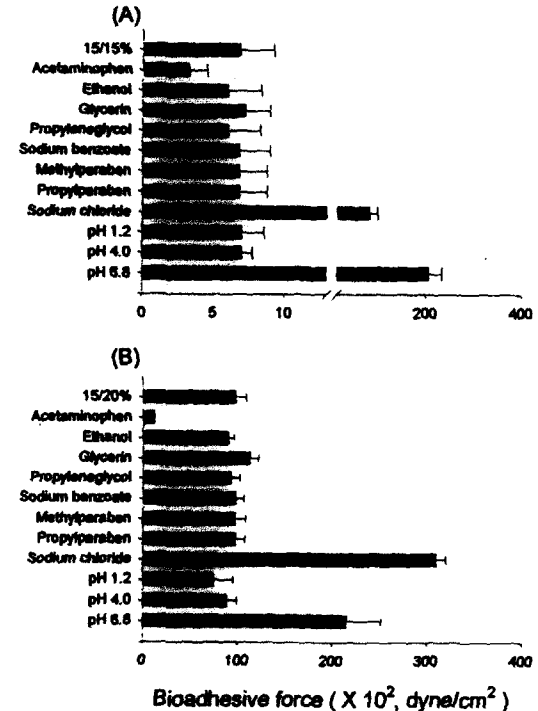


Fig. 6 — Effect of additives on the bioadhesive force ($\times 10^2$ dyne/cm²) of poloxamer gel. The concentration of acetaminophen, ethanol, glycerin, propylene glycol, sodium benzoate, methyl paraben, propyl paraben and sodium chloride were 2.5, 5, 5, 5, 0.1, 0.1, 0.1 and 1%, respectively. The horizontal bar represents the mean \pm S.D. of 5 experiments.

에서는 지그재그 모양으로 정돈이 잘 되었다가 온도가 올라감에 따라 폴록사머가 서로 뒤엉겨 폴록사머의 옥시이드기가 수소결합할 기회를 많이 가짐으로서 결합력이 강해지므로 젤을 형성하게 된다는 가설로서 현재는 이 가설로 폴록사머의 물리적 현상을 설명하는 추세이다.^{1,2)} 따라서 수소결합할 능력이 약한 아세트아미노펜이 폴록사머사이에 끼어 들어 가면 서로 뒤엉킨 입체구조를 하고 있는 폴록사머사이의 결합력 즉, 수소결합이 약화되어 젤을 형성하기 위해서는 온도(겔화온도)는 더 높아지고 일정온도(36.5°C)에서의 점도 즉, 겔강도는 감소한다.^{1,2)}

용매인 에탄올 5%를 첨가하면 겔화온도(15/15, 39.4°C; 15/20, 32.0°C)는 약 3~4°C 증가하였고⁵⁾ 겔강도(15/15, 2.08초; 15/20, 50 g) 및 생체부착력(15/15, 6.0×10^2 dyne/cm²; 15/20, 89.5×10^2 dyne/cm²)은 감소하였다. 프로필렌글리콜 5%를 첨가하면 에탄올보다는 영향이 작았으나 겔화온도(15/15, 38.2°C; 15/20, 30.3°C)는 약 1~2°C 증가하였고 겔강도(15/15, 3.12초; 15/20, 200 g) 및 생체부착력(15/15, 6.0×10^2 dyne/cm²; 15/20, 92.0×10^2 dyne/cm²)을 증가시켰다. 반대로 글리세린 5%는 겔화온도(15/15, 35.0°C; 15/20, 26.0°C)를 감소시켰고 겔강도(15/15, 6.51초; 15/20, 500 g) 및 생체부착력(15/15, 7.2×10^2 dyne/cm²; 15/20, 112.3×10^2 dyne/cm²)는 증가시키는 경향을 나타낸다. 에탄올의 이런 영향은 탈용매화현상 가설에 의해 에탄올이 폴록사머젤에 끼어 들어가 다분자 미셀을 단분자 미셀로 바꾸므로써 상대적으로 폴록사머젤의 결합력을 감소시키기 때문이라고 보고한 바 있으며⁶⁻⁷⁾ 입체구조의 변화 가설면에서 고찰하면 일가 알코올인 에탄올이 폴록사머의 결합력을 약화시켜 서로 뒤엉킨 폴록사머의 입체구조를 지그재그 구조로 바꾸기 때문이라고 해석할 수 있다. 따라서 에탄올(일가) <프로필렌글리콜(이가) > <폴록사머(글리세린(삼가) 순으로 수소결합능이 강하기 때문에 에탄올 및 프로필렌글리콜은 폴록사머의 결합력을 약화시킨다고 사료된다. 그러나 글리세린은 -OH기가 3개있는 3가알코올로서 강력한 수소결합 등으로 인하여 폴록사머분자간의 가교역할을 함으로서 폴록사머의 결합력을 증가시켰다고 예상할 수 있었다.

방부제인 안식향산나트륨, 프로필파라벤 및 메칠파라벤 0.1%를 첨가하면 겔화온도(15/15, 35.7°C; 15/20, 29.1°C), 겔강도(15/15, 4.08초; 15/20, 300 g) 및 생체부착력(15/15, 6.8×10^2 dyne/cm²; 15/20, 97.3

$\times 10^2$ dyne/cm²)에 거의 영향을 주지 않았다. 안식향산 및 안식향산나트륨 5~10%를 첨가하면 겔화온도를 감소시킨다는 보고가 있으나⁷⁾ 첨가량(0.1%)이 워낙 소량이어서 물리화학적 특성에 거의 영향을 주지 않았다고 생각된다.

이온강도 조절제인 염화나트륨 1%를 첨가하면 겔화온도(15/15, 32.1°C; 15/20, 21.0°C)는 약 4~8°C 감소하였고 겔강도(15/15, 300 g; 15/20, 650 g)는 증가하였으며 생체부착력(15/15, 81.6×10^2 dyne/cm²; 15/20, 309.2×10^2 dyne/cm²)도 크게 증가하였다. 이와 같이 염화나트륨이 폴록사머젤의 물리화학적 특성에 영향을 크게 주는 이유는 나트륨염이 폴록사머와 매우 강력한 가교(cross-linking bonding)를 형성하여 폴록사머젤의 결합력을 크게 증가시켰기 때문이며 이런 나트륨의 가교 역할은 생체부착력의 효과보다 더 크다는 보고가 있다.^{7,9)}

pH 1.2 및 4.0 완충용액으로 제조한 폴록사머젤은 겔화온도(15/15, 37.5, 38.1°C; 15/20, 33.1, 34.0°C)를 증가시키고 겔강도(15/15, 2.98, 3.81초; 15/20, 200, 200 g) 및 생체부착력(15/15, 7.0, 7.0×10^2 dyne/cm²; 15/20, 74.0, 88.1×10^2 dyne/cm²)을 감소시키는 반면 pH 6.8 완충용액으로 제조한 폴록사머젤은 겔화온도(15/15, 27.2°C; 15/20, 22.3°C)를 감소시키고 겔강도(15/15, 400 g; 15/20, 550 g) 및 생체부착력(15/15, 207.0×10^2 dyne/cm²; 15/20, 215.0×10^2 dyne/cm²)을 증가시킨다. 그 이유는 pH 1.2 및 4.0 완충용액을 제조하는 원료인 염산이 젤의 결합력을 약화시키는 반면 pH 6.8 완충용액을 제조하는 이수소인산나트륨이나 일수소인산칼륨의 나트륨염이나 칼륨염이 가교 역할을 하여 폴록사머젤의 결합력을 증가시키기 때문이다.⁷⁾

결 론

이상의 결과로서 첨가제가 아세트아미노펜 액상좌제의 물리화학적 특성에 미치는 영향은 첨가제의 수소결합을 포함한 결합 능력에 따라 좌우된다는 결론을 얻었다. 즉, 아세트아미노펜, 프로필렌글리콜 및 에탄올 등은 수소결합 능력이 폴록사머의 수소결합 능력보다 떨어져서 폴록사머젤사이에 끼어 들어가 결합력을 감소시켜 겔화온도를 올리고 겔강도 및 생체부착력은 감소시키는 반면 글리세린은 수소결합 능력이 폴록사머의 수소결합 능력보다 뛰어나기 때문에, 염화나트륨은 나트

름염의 가교역할에 의해 폴록사머젤의 결합력을 증가시켜 겔화온도를 떨어뜨리고 겔강도 및 생체부착력은 증가시킨다. pH에 따른 물리화학적 특성 변화도 pH 용액을 제조하는 원료의 수소결합능에 좌우되는데 pH 1.2 및 4.0 완충용액으로 제조한 폴록사머젤은 염산에 의해 겔화온도가 증가하고 겔강도 및 생체부착력이 증가하는 반면 pH 6.8 완충용액으로 제조한 폴록사머젤은 이수소인산나트륨이나 일수소인산칼륨의 나트륨염이나 칼륨염이 가교 역할을 함으로서 겔화온도를 크게 감소시키고 겔강도 및 생체부착력을 크게 증가한다.

감사의 말씀

이 연구는 서울대학교 약학대학 부속 종합약학연구소와 신의약품개발연구센터의 연구지원으로 수행되었으며 이에 감사드립니다.

문헌

- 1) Choi, H.-G., Jung, J.-H., Ryu, J.-M., Oh, Y.-K., Kim, C.-K. : Development of in-situ gelling and mucoadhesive acetaminophen, liquid suppository, *Int. J. Pharm.* (in press) (1998).
- 2) Choi, H.-G., Oh, Y.-K., Kim, C.-K. : In-situ gelling and mucoadhesive liquid suppository containing acetaminophen : Enhanced bioavailability, *Int. J. Pharm.* (in press) (1998).
- 3) 보건원고시 제 85-95호 p. 1991 (1985. 10. 10).
- 4) Miyazaki, S. and Yokouchi, C : Pluronic F-127 gels as a novel vehicle for rectal administration of indomethacin, *Chem. Pharm. Bull.* **34**, 1801 (1986).
- 5) Schmolka, I. R., Artificial Skin I. : Preparation and Properties of Pluronic F-127 Gels for Treatment of Burns, *J. Biomed Mat Res.* **6**, 571 (1972).
- 6) Dumortier, G., Zumer, M., Courarraze G., Chaumeil J. C. and Grossiord J. L. : Rheological study of a thermoreversible morphine gel, *Drug Dev. Ind. Pharm.* **17**(9), 1255 (1991).
- 7) Miller, S. C. and Drabik, B. R. : Rheological properties of poloxamer vehicles, *Int. J. of Pharm.* **18**, 269 (1984).
- 8) Miyazaki, S., Ohkawa, Y., Takada M. and Attwood, D. : Anti-tumour effect of Pluronic F-127 Gel containing Mitomycin C on Sarcoma-180 Ascites Tumor in mice, *Chem. Pharm. Bull.* **40**, 2224 (1992).
- 9) Lenarets, V., Triqueneaux, C., Querton, M., Falsion, F. R. and Couvreur, P. : Temperature-dependent rheological behavior of Pluronic F-127 aqueous solutions, *Int. J. Pharm.* **31**, 121 (1987).