

의약품첨가물과 규격관리

최명신[†] · 홍정희 · 장성재 · 강찬순

식품의약품안전청 약품규격과
(2002년 11월 15일 접수 · 2003년 2월 12일 승인)

The Quality Regulation of Drug Excipients

Myoengsin Choi[†], Chong Hui Hong, Seung Jae Jang, and Chan Soon Kang

Division of Drug Standardization, Department of Drug Evaluation,
Korea Food and Drug Administration, Seoul 122-704, Korea

(Received November 15, 2002 · Accepted February 12, 2003)

ABSTRACT—Drug excipients are material used in the formulation of pharmacologically active drugs. They have a variety of roles including dilutents/fillers/bulking agents, binders/adhesives, propellant, disintegrants, lubricants/dilidants, colors, flavors, coating agents, polishing agents, fragrance, sweetening agent, polymers and waxes. Excipient should be inert or inactive and does not interfere with the test. Nowadays within industry there has been a recent surge of interest in novel excipient for novel dosage forms. The purpose of the review is to introduce the administration systems of drug excipient about kinds, matters to be attended to change of excipients.

Key words—Drug Excipients, Quality Control

의약품을 안전하고 유효성 있게 생체에 전달 할 수 있는 최적 제형의 개발과 개량신약에 대한 연구는 새로운 신약의 창출 못지 않게 매우 중요시되고 있다. 따라서 신물질의 개발과 더불어 의약품첨가물의 중요성이 대두되고 있다.¹⁾ 의약품첨가물은 의약품 제제화시 안정성, 안전성, 균일성을 유지하고 제제특성에 따라 용해 촉진이나 서방화 등의 목적으로 첨가하는 물질을 말하는 것으로 그 물질은 그 제제의 투여량에서 무해하여야 하며, 그 제제의 치료효과를 변하게 하거나 또는 시험에 지장을 가져오지 않아야 한다.²⁻⁵⁾

이에 약사법을 비롯한 우리나라의 첨가물 관리 규정을 중심으로 첨가물의 규격관리에 대하여 정리하고자 한다.

제 1장 첨가물의 종류

1.1. 제제구성용 첨가제

제제구성을 위하여 비교적 다량 첨가하는 첨가제는 다음과 같다.

1.1.1. 용제(Pharmaceutical solvents, Vehicles)

주사제, 점안제 등 액상제제에서 주약의 용해, 분산의 목

적으로 사용하는 것으로 정제수, 주사용수, 생리식염액, 낙화생유, 에탄올, 글리세린 등이 있다.

1.1.2. 침출제(Menstruums)

생약성분의 침출, 용해에 쓰이는 용매 또는 용매혼합물로서 정제수, 수성에탄올, 에탄올 · 글리세린 · 물혼합액 등이 있다.

1.1.3. 부형제(Bulking agents)

내용·외용산제, 정제 등 고형제제의 증량, 형상부여의 목적으로 사용하는 물질로 전분류, 유당, 백당, 포도당, 탈크, 산화티탄, 덱스트린 등이 있다.

1.1.4. 코팅제(Coating agents or materials)

당의, 필름코팅, 장용피등의 재료로 첨가하는 첨가물로 백당, 산화티탄, 침강탄산칼슘, 히드록시프로필메칠셀룰로오스, 셀락, 초산프탈산셀룰로오스 등이 있다.

1.1.5. 기재(Base)

연고제, 좌제를 구성하며 주약을 혼화함과 동시에 적용부위의 확산침투의 매체가 되는 것으로 친수연고, 흡수연고, 마크로골연고, 단미연고, 황색바셀린, 카카오지 등이 있다.

1.2. 제제의 물리적 특성 부여용 첨가제

제제화 또는 제제에 물리적 특성을 줄 목적으로 소량 첨가하는 첨가제는 다음과 같다.

[†]본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로
Tel : 02)380-1703, E-mail : choims12@kfda.go.kr

1.2.1 결합제(Binders, Binding agents)

정제, 과립제를 만드는 경우 성분입자를 상호 접합시키는 목적으로 사용하는 것으로 각종 전분의 호액, 메칠셀룰로로스, 젤라틴용액, 결정셀룰로오스 등이 있다.

1.2.2 활택제(Lubricants)

타정할 때 가루의 유동성을 좋게함과 동시에 압축을 유효하게 하며, 스티킹을 방지하고 정제표면에 광택을 주기 위한 물질로 스테아린산마그네슘, 스테아린산, 탈크 등이 있다.

1.2.3 분해제(Disintegrating agents, Disintegrants)

내복용고형제제가 소화관중에서 분해하는 것을 촉진시키는 물질로 전분, 한천, 카르복시메칠셀룰로오스칼슘, 탄산염 등이 있다.

1.2.4 용해보조제(Solubilizing agents, Solubilizers)

난용성의약품과의 사이에 복합체 또는 염을 형성하여 그 용해를 증가시키는 작용을 나타내는 물질로 안식향산나트륨, 메글루민 및 에칠렌디아민 등이 있다.

1.2.5 현탁화제(Suspending agents)

불용성 고체의약품을 액중에 균등하게 분산시키거나 입자의 침강응집을 방지하기 위하여 사용하는 첨가제로 트라가칸타, 카르복시메칠셀룰로오스나트륨, 결정셀룰로오스, 벤트나이트 및 각종계면활성제 등이 있다.

1.2.6 유화제(Emulsifying agents)

서로 섞이지 않는 2종의 액체(보통 한쪽은 수성액)의 안정한 에멀전을 만드는 작용을 갖는 물질로 아라비아고무, 트라가칸타, 메칠셀룰로오스, 히드록시프로필메칠셀룰로오스나트륨, 계면활성제 등이 있다.

1.2.7 점조제(Thickening agents, Viscosity increasing agents)

액의 점도를 증가시키는 목적으로 넣는 물질로 아라비아고무, 크라가칸타, 메칠셀룰로오스 등이 있다.

1.2.8 계면활성제(Surfactants, Surface active agents)

2 액상의 계면에 모여 계면장력을 저하시키는 목적으로 사용되는 것으로 폴리소르베이트80, 모노스테아린산글리세린, 라우로마크로콜, 라우릴황산나트륨 등이 있다.

1.2.9 가소제(Plasticizers)

고분자물질의 소성을 증가시키는 목적으로 넣는 물질로 젤라틴에 글리세린이나 소르비톨을 첨가할 수 있다.

1.3. 제제의 안정화, 생리적 성질 개선용 첨가제

제제의 안정화, 생리적 성질의 개선 목적으로 비교적 소량 첨가하는 첨가제는 다음과 같다.

1.3.1 안정제(Stabilizers, Stabilizing agents)

주약의 화학적 분해, 물리적변화를 억제하는 목적으로 액

상제제등에 첨가하는 물질로 아황산수소나트륨, 아스코르빈산, 에칠렌디아민이 있다.

1.3.2 완충제(Buffering agents)

안정화 또는 생리적 자극을 경감시키기 위하여 액의 pH를 일정한 범위로 유지시키는 작용을 갖는 것으로 인산수소나트륨, 초산나트륨, 붕산 등이 있다.

1.3.3 등장화제(Tonicity agents)

약액의 삼투압을 체액의 것과 같게 하는 목적으로 넣는 물질로 염화나트륨, 포도당, 붕산 등이 있다.

1.3.4 무통화제

주사시의 동통을 완화시키는 목적으로 주사액에 첨가하는 것으로 클로로부탄올, 벤질알코올, 염산프로카인 등이 있다.

1.3.5 보존제(Preservatives)

미생물에 의한 제제의 오염, 분해를 저지하기 위한 첨가물로 안식향산, 파라옥시안식향산에스테르류, 클로로부탄올, 페놀 등이 있다.

1.3.6 감미제(Sweetening agents)

단맛을 주고 복용하기 쉽게하기 위하여 내복용제제에 넣는 것으로 백당, 단미시럽, 삭카린나트륨, 아스파르탐 등이 있다.

1.3.7 교미제(Flavors)

불쾌한 맛을 교정하거나 적극적으로 미취를 좋게하기 위하여 첨가하는 물질로 백당, 구연산, 글루타민산나트륨, 박하유 등이 있다.

1.3.8 방향제(Aromatic substances)

내복용, 외용제제에 가향의 목적으로 넣는 것으로 등피넨크, 오렌지유, 회향유 등이 있다.

1.3.9 착색제(Colors)

제제 착색에 쓰는 색소를 말하는 것으로 약사법으로 지정한 내·외용 타르게 색소가 있다.

제 2장 첨가물 기재시 유의사항

2.1. 주성분으로 사용되는 물질을 첨가물로 첨가하는 경우

보통 제제기술상의 목적으로 첨가하는 성분이면 첨가물로 취급되며, 약리작용을 목적을 하면 유효주성분으로 취급한다. 유효성분이라도 해당성분의 약효를 발현하지 않을 정도의 분량이면 첨가물로 인정할 수 있다.

제제학적 타당성과 사용 등을 고려하여 그 함량을 설정하되 동일 투여로 최저사용량의 20% 이내에서 첨가제로 인정할 수 있다.⁶⁾

또 유효성분으로 사용되는 성분을 첨가제로 첨가하는 경우 이들 성분의 효과를 암시하는 기재를 해서는 안된다.

2.2. 투여경로, 제형 등에 따라 제한하는 첨가물

2.2.1. EDTA염(Edetate 염)

주사제에는 EDTA 및 Sodium edetate 이외는 가능한 사용하지 않는다. 다만 장기연용이 우려되지 않는 x-ray 조영제 등에서만 안전성에 관한 자료, 배합필요성 등의 자료에 의해 사용할 수 있다. 경구투여제는 EDTA 이외는 바람직하지 않으며 외용제(좌제 제외)는 인정한다.

2.2.2. 포비돈은 경구제 점안제에는 사용할 수 있다.

2.2.3. 수은화합물은 사용할 수 없다. 다만 외용제에는 제제학적으로 특별히 사용이 필요한 경우에만 인정할 수 있다.

2.3. 의약품에 사용되는 색소

식약청고시 제 2000-66호 의약품, 의약외품 및 화장품용 타르색소를 사용하는 것을 원칙으로 한다.

주사제에 색소를 첨가하는 것은 그 배합목적이 타당해야 하나, 단지 착색 목적은 사용할 수 없다.

2.4. 의약품에 사용되는 향료

전량에 대한 비율이 0.1% 이하이면 그 분량을 미량 또는

적량으로 표기하고, 0.1%를 초과하면 그 분량, 기준 및 시험방법을 설정하여야 한다.

2.5. Premix 첨가제

제제학적, 미생물오염방지 등 이점이 있는 premix 첨가제는 배합성분의 기준과 배합비율이 명확하고 품질관리면에서 확인, 정량들이 가능하면 첨가제로 인정할 수 있는 경우가 있다.

2.6. 보존제

의약품에 사용되는 보존제와 그 사용범위는 Table I과 같다. 보존제로 배합되는 첨가물에 대해서는 반드시 보존제에 대한 기준 및 시험법을 설정하여⁷⁾ 이에 대한 관리를 하여야 한다. 대상제제는 내복용액제, 안과용제, 주사제, 내복용고형제(환제, 캡슐제, 정제 등), 연고제 등이고 기준은 표시량 이하로 되어 있으나, 필요하면 따로 정할 수 있다.

2.7. 감미제

감미제로는 백당, 삭카린이 대부분을 차지하였으나 안전

Table I—Preservatives used in drugs and its usage acceptance limit

성분명	내용액제류		안과용제 허용범위 (%)	주사제류 허용범위 (%)	연고제류 허용범위 (%)	사용조건
	허용범위(%)	1일허용총량				
안식향산	0.1이하	5 mg/kg이하			0.1-0.2	pH 5이하
안식향산나트륨					0.1-0.2	
메칠파라벤	0.1이하	10 mg/kg이하	0.5이하	0.05-0.18	0.1-0.2	pH 3-7
에칠파라벤				-	0.05-0.2	
프로필파라벤				0.02이하	0.02-0.2	
부틸프로벤				0.01이하	0.01-0.1	
소르빈산	0.2이하	10 mg/kg이하			0.1-0.2	최적 pH 4이하 pH 6.5 이상에 서는 무효
소르빈산칼륨		25 mg/kg이하			-	
소르빈산나트륨		25 mg/kg이하			0.1-0.2-	
디히드로초산	0.05-0.1	20 mg/kg이하(비타민 제는 10 mg/kg이하)	0.1이하		0.05-0.1	pH 5 이하
디히드로초산 나트륨	0.05-0.1	20 mg/kg이하 (비타민제는 20이하)				
클로로부탄올 (클로로부톨)			0.25-0.5	0.3-0.5	0.3-0.5	
염화벤잘코늄			0.002-0.1	0.01-0.02	0.01-0.02	pH 9 부근 항균력 최대
염화벤제토늄			0.002-0.1	0.01-0.02	0.01-0.02	pH 9부근 항균력 최대
페놀(p-체)				0.2-0.5		중성-산성
크레졸				0.15-0.4		중성-산성
클로로크레졸			0.05이하	0.1-0.2		중성-산성
벤질알콜				0.1 이하	0.1-0.2	

성에 문제로 인하여 삭카린은 감미목적으로 배합되는 것은 제한하고 이에 대한 기준 및 시험법을 설정 품질관리토록 되어있다. 92년도에 아스파탐이 감미제에 추가되어 이에 대한 관리도 필요하다.

2.8. 새로운 첨가제

의약품에서 사용례가 없거나 또는 투여경로가 다르거나, 사용한 예외의 양을 사용한 첨가제에 대해서는 물질, 안전성에 관한 심사가 필요하다.

식품, 화장품에 사용한 예가 있는 첨가물을 외용목적으로

Table II—Excipient chance level in non-coated preparations

첨가제의 배합목적과 성분	단위제형 총 중량중 함유율의 차 (%)		
	B	C	D
붕해제			
전분	3.0	6.0	9.0
기타	1.0	2.0	3.0
결합제	0.50	1.0	1.5
활택제 · 광택제			
스테아린산 및 그 염류	0.25	0.50	0.75
기타	1.0	2.0	3.0
부형제	5.0	10	15
기타(착색제,착향제는 제외)	1.0	2.0	3.0
변경한 성분 함유율의 차의 절대값을 합한 값	5.0	10	15

첨가하는 경우 의약품의 첨가물로서 사용례가 없는 경우나 외국에서 사용 실적이 있어도 국내에서 사용 실적이 없는 경우는 첨가물의 기원 또는 발견 경위, 외국에서 사용한 현황, 물리화학적 성질, 기준 및 시험방법에 관한 자료, 안전성에 관한 자료, 독성 자료 등을 제출하여야 한다.

Table III—Excipient chance level in coated preparations

구분	첨가제의 배합목적과 성분	함유율의 차(%)		
		B	C	D
내핵	붕해제			
	전분	3.0	6.0	9.0
	기타	1.0	2.0	3.0
	결합제	0.50	1.0	1.5
	활택제 · 광택제			
	스테아린산 및 그 염류	0.25	0.50	0.75
	기타	1.0	2.0	3.0
	부형제	5.0	10	15
	기타(착색제,착향제는 제외)	1.0	2.0	3.0
	내핵에서 변경한 성분 함유율의 차의 절대값을 합한 값	5.0	10	15
필름층 ¹⁾	필름층에서 변경한 성분 함유율의 차의 절대값을 합한 값	5.0	10	15
	당의층에서 변경한 성분 함유율의 차의 절대값을 합한 값	5.0	10	15

¹⁾방수피막, 내피막, 장용성 피막, 방출제어피막 등 당의층 이외의 모든 피막

Table IV—Equivalence Test by excipients change

수준	일반제제/장용성제제/서방성제제	주성분의 치료영향	제제의 수용성/난용성 여부	제제의 용출속도	의약품동등성시험의 종류
A					의약품동등성시험 실시대상이 아님
B					비교용출시험 또는 비교붕해등 기타시험
C	일반제제 장용성제제	넓음	수용성		비교용출시험 또는 비교붕해등 기타시험
			난용성		생물학적동등성시험
	좁음	수용성	≥ 85%/30분	비교용출시험 또는 비교붕해등 기타시험	
		난용성	< 85%/30분	생물학적동등성시험	
D	일반제제	넓음	수용성	≥ 85%/30분	비교용출시험 또는 비교붕해등 기타시험
			난용성	< 85%/30분	생물학적동등성시험
	좁음	수용성		생물학적동등성시험	
		난용성		생물학적동등성시험	
장용성제제 서방성제제				생물학적동등성시험	
				생물학적동등성시험	
E					생물학적동등성시험

제 3장 첨가제 변경시 유의사항

첨가제에 분량 변경의 수준에 따라 그 제제의 유효성이나 안전성에 영향을 미칠 수 있다. 따라서 첨가제 변경시 그 전후의 제제에 있어 동등하다는 평가하기 위하여서는 변경 수준에 따라 요구되는 시험이 다를 수 있다. 현재 참조되고 있는 기준은 Table II 및 Table III과 같다.

Table II 또는 III의 기준에 따라 첨가제별로 각각 변경의 수준을 구한다. 착색제 및 착향제의 변경은 그 양이 미량이므로 A수준으로 한다. B이하인 경우는 B수준, B보다 크고 C이하인 경우는 C수준, C보다 크고 D이하인 경우는 D수준, D보다 큰 경우는 E수준으로 한다. 제제의 원료약품및분량 변경의 수준은 첨가제별 변경수준 중에서 가장 큰 것으로 한다. 각 변경수준에 따라 약효동등성을 보이기 위해서 필요한 시험은 Table IV에 기재하였다. A 수준은 의약품동등성시험 실시대상이 아니고 B 수준은 비교용출시험 또는 비교붕해등기타시험을 실시하여야 한다. C 수준 및 D수준은 제제종류와 제제의 용해도에 따라 비교용출/비교붕해시험 또는 생물학적동등성시험을 실시하여야 하며 E 수준은 반드시 생물학적동등성시험을 실시하여야 한다.

결 론

위와 같이 의약품첨가물의 종류, 사용시 유의사항 및 첨가제 변경시 유의사항에 대하여 살펴보았다. 신제형에 대한 관

심의 증대로 첨가물에 대한 관심이 증대되고 신기능성 첨가물에 대한 연구가 증가하고 있다. 첨가물은 아무리 안정성이 좋고, 용해성이 좋은 제제를 만들 수 있어도 그 약효와 안전성에 영향을 미치거나 의약품의 품질 파악을 곤란하게 하는 경우는 사용할 수가 없다. 이러한 관점에서 의약품첨가물의 평가는 유효성분 특성에 첨가된 제제 전체로서 파악할 필요가 있고 질량편차 또는 함량균일성시험과 붕해시험 또는 용출시험 및 각기 특성에 따른 시험법으로 관리되어야 한다.

문 헌

- 1) 이법진·한건, 제형의 원리와 기술, 신일상사 (1998).
- 2) 대한약전 제7개정, 보건복지부 (1997).
- 3) The United States Pharmacopeia 25, United States Pharmacopeial Convention, Inc. (2002).
- 4) 일본약국방 제13개정 해설서, 광천서점 (1996).
- 5) British Pharmacopoeia, Medicines Commission, London (2000).
- 6) 의약품·의약외품의 제조·수입품목허가 신청(신고)서 검토에 관한 규정, 식품의약품안전청고시 제 2000-49호 (2000. 10. 11).
- 7) 김형국, 약전해설서, Pharma Koreana (2000).