

국내 의약품 첨가제 정보체계 연구

박인숙[†] · 박상애 · 김은정 · 박효민 · 홍정희 · 정주연 · 김호정 · 이지현 · 한의식 · 강신정 · 이선희

식품의약품안전청 의약품평가부

(2006년 6월 29일 접수 · 2006년 8월 11일 승인)

Survey and Classification of Pharmaceutical Excipients

In-Sook Park[†], Sang Aeh Park, Eun Jung Kim, Hyo Min Park, Chong Hui Hong, Joo Yeon Jung,
Ho Jung Kim, Ji Hyun Lee, Eui Sik Han, Shin Jung Kang and Sun Hee Lee

Drug Evaluation Department, Korea Food and Drug Administration, 194 Tongilro, Eunpyung-Gu, Seoul 122-704, Korea

(Received June 29, 2006 · Accepted August 11, 2006)

ABSTRACT – Due to the development of new dosage forms and the improvement of pharmaceuticals, the pharmaceutical excipients have become more specified and diverse, and the reclassification on them became necessary. Also with the increasing interests on the kinds and usage amount, related provisions, and evaluation of the pharmaceutical excipients, the systemic and effective control of them was in its demand. Therefore, in this research, we provided the following information on excipients: the type, amount and specification. In order to provide the information, we investigated, analysed and summarized the excipients that are approved by KFDA and published 「Handbook of Pharmaceutical Excipients」. This handbook is expected to be used as a reference in the development of the pharmaceuticals and evaluation in them. As the importance of excipients in pharmaceuticals are increasing, IPEC which consist of IPEC-America, IPEC-Europe and JPEC, PDG and ICH have tried to make an international harmonization on excipient. This current status was not an exception to Korea, therefore, the result of this research is expected to make a progress in the evaluation on the excipients to an advanced level.

Key words – Excipients, Pharmaceutical excipients, Excipient type

의약품의 제제(製劑)는 일반적으로 첨가제를 가하여 제제의 안정성, 안전성 또는 균질성을 유지하면서 고품질 등을 고려하여 제조되고 또한 상품가치를 높이고자 한다. 이러한 목적으로 사용되는 첨가제는 「대한약전」의 통칙에 「제제를 만들 경우에는 따로 규정이 없는 한 그 보존 중 성상 및 품질의 기준을 확보하고 그 유용성을 높이기 위하여 부형제, 안정제, 보존제, 완충제 등 적당한 첨가제를 넣을 수 있다. 다만, 그 물질은 제제의 투여량에 무해하며, 그 제제의 치료효과를 변하게 하거나 시험에 지장을 주지 않는다.」로 정의되어 있으며 제조시 제제의 배합목적 및 그 사용범위가 정의에 타당하도록 사용하여야 한다.¹⁾ 이러한 첨가제의 사용 등을 규정한 것으로서 식약청고시 「의약품·의약외품의 제조·수입·품목허가 신청(신고)서 검토에 관한 규정」,²⁾ 「의약품등의 안전성·유효성 심사에 관한 규정」,³⁾ 「생물학적동등성시험기준」⁴⁾ 및 「의약품동등성시험관리기준」⁵⁾ 등이 있으며 이에 따라 의약품의 허가(또는 신고)시 첨가제

에 대한 원료약품 및 그 분량의 작성방법, 사용범위, 안전성·유효성 심사대상 및 그 제출자료의 범위 등에 대한 규정 뿐만 아니라 허가 후 첨가제 변경을 하고자 할 경우 동등성시험 적용범위 및 시험방법을 제시하고 있다. 또한 Choi 등⁶⁾은 첨가제의 중요성을 강조하고자 약사법을 비롯한 우리나라의 첨가물 관리 규정을 중심으로 첨가물의 규격관리에 대하여 정리하여 발표한 바 있다. 그러나 제약기술의 발달로 새로운 제형의 개발과 함께 제제학적 개선을 목적으로 첨가제에 대한 연구가 활발히 진행되면서 첨가제는 점점 다양화되고 이에 따라 첨가제의 배합목적 또한 점점 더 세분화되고 있다. 그러나 국내에서 개발된 의약품의 첨가제에 대한 정보가 미비하여 제제개발 및 허가관련 업무에 따른 어려움이 있다. 또한 「의약품·의약외품의제조·수입·품목허가 신청(신고)서검토에관한규정」 등 제형별 의약품 첨가제에 명시된 첨가제는 오래전에 작성되어 현재의 제약산업에 도움을 주기에는 그 한계성을 나타내고 있는 실정이다.

국제적으로 첨가제의 중요성과 나라마다 서로 상이한 규정에 대한 문제점이 인식되면서 1992년에 미국(IPEC-Americas), 유럽(IPEC-Europe), 일본(JPEC) 등을 주축으로 국제첨가제

[†]본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로
Tel : 02)380-1717, E-mail : kfdae26@kfda.go.kr

협회(International Pharmaceutical Excipients Council, IPEC)가 설립되어 첨가제에 대한 규격, 안전성 및 유효성 또는 허가 규정 등의 국제적인 조화를 위하여 노력하고 있다. 일본의 경우 일본의약품첨가제사전 및 일본의약품첨가제규격 등을 꾸준히 발간하고 있으며 미국 및 유럽 등에서는 첨가제 평가와 관련된 가이드라인이 지속적으로 발간되고 있다. 그러나 첨가제에 대한 국제적 조화는 초기 단계로서 향후 많은 변화가 기대되며 또 이러한 노력을 발판으로 큰 발전을 가져올 수 있으리라 생각된다.

따라서 이러한 국제적 흐름에 맞추어 국내에서도 허가된 첨가제에 대한 재정비가 필요하며 아울러 의약품 첨가제에 대한 체계적 분류 및 과학적인 관리가 필요하게 되었다. 이에 현재 국내 허가된 의약품의 첨가제를 모두 조사하여 그 사용현황을 파악하고 제형별 각 배합목적에 사용되는 첨가제 및 그 사용범위를 조사하였으며, 제형별 및 배합목적별 첨가제에 대한 일반적인 사용범위, 각 첨가제의 제형에 따른 배합목적, 규격 등을 조사하여 국내 의약품의 첨가제에 대한 체계적 분류를 시도해 보고자 하였다.

연구 방법

1. 국내 의약품의 첨가제 조사 및 분석

국내 의약품의 전산시스템인 의약품등안전관리전산화(DIMS)를 이용하여 국내에서 허가(신고)된 의약품을 대상으로 정제, 캡슐제 등 경구용 고형제, 주사제 및 좌제, 액제, 시럽제, 점안제, 연고제, 크림제, 에어로솔제 등 제형에 따라 첨가제의 원료약품 및 그분량을 조사하였다. 2000년부터 2004년 5월까지 허가된 과립제, 정제 및 캡슐제 7000여 품목, 주사제 1700여 품목, 좌제 80여 품목, 1979년부터 2004년까지 허가된 산제 150여 품목, 트로키제 50여 품목, 환제 150여 품목, 2000년부터 2004년까지 허가된 액제, 시럽제, 점안제, 외용제 등 11,160여 품목과 관류액, 리니먼트제, 안연고제, 내용에어로솔, 투석액은 1954년 이후에 허가된 220여 품목을 대상으로 '원료약품 및 분량'에 대한 자료를 수집하여 첨가제를 배합목적별로 분류하였다.

경구고형제에 사용되는 첨가제의 배합목적은 가소제, 감미제, 결합제, 광택화제, 교미제, 당의제, 보존제, 부형제, 분산제, 봉해제, 안정(화)제, 연질캡슐기제, 용해보조제, 유화제, 점도조절제, 차광제, 착색제, 착향제, 코팅제, 향산화제, 현탁화제, 활택제 등 22 종류로 분류하였으며, 주사제의 첨가제 배합목적은 등장화제, 무통화제, 보존제, 부형제, 안정(화)제, 완충제, 유화제, 용제, 용해보조제, 향산화제, 현탁화제, pH조절제 등 12종류로 분류하여 정리하였다. 그 외 액

제, 시럽제, 점안제 및 외용제 등에 사용되는 첨가제의 경우 가소제, 감미제, 결합제, 광택화제, 교미제, 당의제, 보존제, 부형제, 분산제, 봉해제, 안정(화)제, 연질캡슐기제, 용해보조제, 유화제, 점도조절제, 차광제, 착색제, 착향제, 코팅제, 향산화제, 현탁화제, 활택제, 기제, 용제 등 다양한 배합목적에 사용되고 있음을 알 수 있었다.

또한, 1 단위질량에 대한 각 첨가제의 배합목적에 따른 분량의 최소량(mg) 및 최대량(mg)과 1단위 총질량에 대한 백분율(%), 각 첨가제 성분에 따른 제형, 배합목적 및 그 사용량을 조사하였으며 공정서(KP, USP, NF, JP, EP, BP 및 DAB등), 고시(KPC, 식품첨가물규격) 규격 및 별첨규격 등의 규격을 각각 조사하였다.

2. 의약품 첨가제에 대한 자료 데이터베이스화

국내 의약품의 첨가제를 조사·분석하여 완성된 국내의약품첨가제사전 뿐만 아니라 첨가제 규격에 대한 참고자료로 일본의약품첨가제규격번역집 등에 대한 자료를 각각 데이터베이스화하여 국내허가 의약품 첨가제의 종류, 규격, 배합목적 및 사용량에 대한 정보를 검색할 수 있도록 하였다. 수재된 의약품첨가제는 제형별, 배합목적별로 최소 3 제품 이상에서 사용된 첨가제로 하였다.

결과 및 고찰

1. 국내 의약품첨가제사전 작성 및 데이터베이스 마련

국내 의약품의 전산시스템인 의약품등안전관리전산화(DIMS)를 이용하여, 정제, 캡슐제 등 경구용 고형제, 주사제 및 좌제, 액제, 시럽제, 점안제, 연고제, 크림제, 에어로솔제 등 약 20,000여 품목에 사용된 의약품 첨가제를 조사 분석하여 다음과 같이 정리한 국내의약품 첨가제정보집을 작성하였으며 식약청 홈페이지(www.kfda.go.kr)에서 검색 가능하도록 하였다(Home>정보마당>KFDA분야별정보>의약품>ezDrug 규격기준정보>의약품정보서비스>첨가제정보).

1) 제형에 따른 배합목적별 분류, 종류 및 그 사용량에 대한 자료(Table I)

2) 첨가제에 대한 제형, 배합목적 및 사용량에 대한 자료(Table II)

3) 첨가제의 규격에 대한 자료(Table III)

2. 수재품목 및 기재사항

수재된 의약품첨가제는 제형별, 배합목적별로 최소 3 제품 이상에서 사용된 첨가제이며 총 450여 품목의 의약품 첨가제 사용현황을 첨가제 명칭의 가나다 순서로 편집하였으

Table I—The Example of Classification on the Excipient Type in Ophthalmic Solutions

제형	배합목적	첨가제명	최소 mg(%)	최대 mg(%)
점안제	보존제	염화벤잘코늄	0.02 (0.002)	0.5 (0.05)

Table II—The Example of Classification on the Excipient Type and the Amount of Excipients

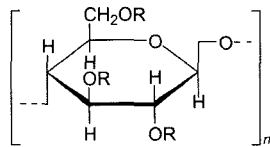
첨가제명	제형	배합목적	최소 mg(%)	최대 mg(%)
에데트산나트륨 점안제		보존제	0.1 (0.01)	1.0 (0.1)
		안정화제	0.01 (0.001)	54.5 (5.45)

Table III—The Example on Handbook of Pharmaceutical Excipients

메칠셀룰로오스

【영명】 Methylcellulose

【구조】



R= -CH₃ 또는 -H

【참고규격】 KP, INN, BP, EP, DAB, JP, FP

【저장법】 밀폐용기

【배합목적】 결합제, 점도조절제, 현탁화제

【투여경로·최대사용량】

경구투여, 22 mg(8.15%)

안과용제, 14 mg(1.4%)

며, 한글명 및 영명 찾아보기를 수록하였다. 수재된 의약품 첨가제는 투여경로별로 <경구투여, 주사용, 일반외용, 경피 흡수용, 흡입제, 안과용, 관류액>의 7 가지로 나누어 첨가제의 한글명칭, 영명, 별명, 구조, 참고규격, 저장방법, 투여경로별 최대사용량을 각각 표기하였다.

(1) 첨가제명칭

첨가제명칭은 공정서에 수재된 명칭을 사용하였으며, 여러 공정서에 자기 다른 명칭으로 수재된 경우 혼란을 피하기 위하여 대한약전의 첨가제명칭을 우선적으로 적용하였으며, 공정서 수재품목 중 같은 첨가제에 대한 다른 명칭을 각각 작성하여 참고하고자 하였다. 공정서에 수재되지 않은 품목은 허가(신고)시 사용된 명칭을 적용하였다.

(2) 영명

공정서에 수재된 품목은 공정서 명칭을 적용하였으며, 공정서 수재품목이 아닌 것은 별첨규격에 사용된 영명을 표시하였다.

(3) 별명

공정서 수재 이외의 별명(이명)이 있는 경우 이를 병기하였고, 공정서마다 다른 명칭이 있을 경우에도 그 명칭을 수록하였다. 대한약전과 외국 공정서 간의 별명표기는 부록에 함께 그 대략적인 것을 소개한다. Chemical Abstract에 수록된 성분인 경우 확인한 것에 한하여 CAS number도 함께 기재하였다.

(4) 화학명

간단한 화학명을 기재하였다. 화학명은 공정서에 수재된 내용을 따랐다(별첨규격품목 제외).

(5) 구조

구조식, 분자식 및 분자량을 공정서에 따라 기재하였으며 공정서 미수재품목인 경우 허가(신고)자료에 준하였다.

(6) 참고규격

첨가제가 수재되어 있는 공정서 또는 관련 규격집을 수재하였으며 수재된 문헌명은 다음과 같다.

KP : 대한약전(제 8개정)

KPC : 의약품등 기준 및 시험방법(식품의약품안전청고시)

USP : 미국약전, The United States Pharmacopeia 29

NF : 미국민처방집, The National Formulary 24

EP : 유럽약전, European Pharmacopoeia Sixth edition

BP : 영국약전, British Pharmacopoeia 2005

생약규격집

식첨 : 식품첨가물공전(식품의약품안전청고시)

일약첨규 : 일본 의약품첨가물규격 2003

일국외규 : 일본약국방외의약품규격 2002

일외원규 : 일본의약품부외품원료규격

DAB : 독일약전

FP : 프랑스약전

JP : 일본약전

INN : International Nonproprietary Name for Pharmaceutical Substances

CAS : Chemical Abstract Service registry number

*DAB, FP, JP는 대한약전해설서에 수재된 참고문헌의 예를 적용 하였다.

(7) 저장법

공정서 수재품 및 별첨규격으로 허가(신고)된 첨가제로 저장법에 대한 설명이 있는 경우에 수재하였다.

(8) 배합목적

(가) 원칙적으로 다음 분류에 따라 기재하였다.

가소제	무통화제	안정화제
감미제	보존제	연질캡슐제
결합제	부형제	완충제
계면활성화제	분사제	용제
광택화제	분산제	용해보조제
교미제	붕해제	용해제
기제	소포제	유화제
당의제	습윤제	점도조절제
등장화제	습윤조정제	점착제
지지체	차광제	청량화제
코팅제	피복제	항산화제
현탁화제	활택제	pH조절제

(나) [의약품·의약품외품의 제조·수입품목허가 신청(신고)서 검토에 관한 규정] 중 “별표 2”를 참고하였으며 ‘착색제’ 및 ‘착향제’의 경우 사용규격이 매우 다양하며(대부분 별첨 규격으로 수재됨) 적량 사용되므로 이 사용현황에 포함하지 않았다.

(9) 투여경로·최대사용량

(가) 투여경로는 원칙적으로 아래와 같이 분류하여 기재하고, 최대사용량은 경구고형제(정제, 캡슐제), 경피흡수용패취제 및 첩부제의 경우엔 단위 제형당(개) 사용량을, 경구고형제 중 산제 및 과립제 등은 단위질량당(g) 사용량을, 일반외용액제 및 경구용액제, 흡입제, 주사제 및 관류액 등의 경우엔 단위 부피당(mL) 사용량을 구하여 각각 참고값으로 하였다. 괄호안에는 각 투여경로별 사용량을 백분율로 나타내었다(제형별로 각각w/v % 또는 w/w %를 나타낸다).

- 경구투여 : 경구투여경로를 갖는 모든 제제(정제, 캡슐제, 내용현탁제, 내용액제 등)
- 주사용 : 정맥주사, 근육주사, 피하주사 등
- 일반외용제 : 연고제, 외용액제, 페이스트제, 외용현탁제, 로션제, 외용에어로솔, 첩부제, 리니먼트제, 크림제, 세정제 등
- 경피흡수제 : 경피흡수로 전신작용을 기대하는 체제(패취제)
- 안과용 : 점안제, 안연고 등
- 흡입제 : 내용에어로솔 등
- 관류액 : 인공투석 및 관주법 등의 목적으로 사용되는 액제

(나) 농도표시에서 mg/mL와 mg/g은 구별하지 않고 ‘mg’ 혹은 ‘g’으로만 나타낸다. 액제의 경우 비중은 고려하지 않았으며, 최대사용량의 단위는 mg/mL이다.

(다) 살충제 및 염색제 등은 배제하였다.
 (라) 투여경로 중 주사제의 경우는 국소투여 및 근육주사, 정맥주사, 피하주사, 정맥 불루스, 인퓨전 주사 등을 모두 통합하여 주사용으로 분류하였다.
 (마) “적량”으로 표기된 경우나 적량으로 표기해서는 안 되는 배합목적의 첨가제인 경우 첨가제의 양을 표기하지 않아 사용현황의 혼동을 피하고자 하였다.
 최근 신약개발과 함께 의약품 첨가제가 점점 세분화되고 배합목적별 첨가제의 종류가 다양해지면서 국제적으로도 첨가제의 중요성이 점차 재인식되고 있으며 이와 더불어 첨가제에 대한 규격, 안전성 및 유효성 또는 허가 규정 등의 국제적인 조화를 위하여 노력하고 있다.

따라서 국내에서도 허가된 첨가제에 대한 재정비가 필요하며 아울러 의약품 첨가제에 대한 체계적 분류 및 과학적인 관리가 필요하게 되었다. 그 첫 번째 작업으로 시도한 국내 의약품 첨가제사전은 평가자가 배합목적에 따른 첨가제의 종류와 사용량 등 원료약품 및 분량의 설정과 규격에 대한 평가시 활용될 뿐만 아니라, 관련 업계에 의약품 제제 개발에 필요한 첨가제의 규격설정, 사용범위 등에 대한 정보를 제공함으로써 국내의약품 개발 및 품질향상 도모에 기여할 것으로 사료된다.

그러나 첨가제 명칭 및 배합목적에 대한 표준화가 이루어지지 않아 몇 가지 문제점이 대두되었다. 정확한 정보제공을 위하여 제형, 첨가제의 명칭 및 배합목적의 정의를 포함한 추가적인 정비가 필요할 것으로 사료되며 식품의약품안전청에서 지속적으로 사업을 수행함으로써 평가자뿐만 아니라 신약개발 연구자들이 이번에 수행된 데이터베이스를 기본으로 새로운 정보를 정확하게 제공받을 수 있게 될 것이며 국내 제제기술 발전에 기여할 것으로 사료된다.

결 론

1. 국내 허가(신고)된 정제, 캡슐제 등의 경구용고형제, 주사제, 좌제, 산제, 액제, 점안제 및 외용제 등 20,000여 품목에 대한 의약품 첨가제를 다음과 같이 조사·분류·정리하여 의약품첨가물집을 작성함으로써 의약품 첨가제에 대한 체계적인 정리를 위한 발판을 마련하였다. 이는 제약업계 뿐 아니라 허가 관련 평가자에게도 유용한 정보로 활용할 수 있을 것으로 사료된다.
- 1) 제형에 따른 배합목적별 첨가제 종류 및 사용범위
- 2) 첨가제별 배합목적 및 사용범위
- 3) 분류된 첨가제에 대한 별명, 구조식, 화학명, 배합목적, 사용량, 규격 등

2. 국내 최초의 의약품 첨가제 데이터베이스를 완성하여 식품의약품안전청 홈페이지에 게재함으로써 제약업체 뿐 아니라 평가자들도 보다 편리하게 정보를 이용할 수 있는 기반을 마련하였다.

참고문헌

- 1) 대한약전 제8개정, 2002, p4.
- 2) 식품의약품안전청고시 제2003-28호(2003.5.9) 「의약품·의약외품의 제조·수입·품목허가 신청(신고)서 검토에 관한 규정」 제9조.
- 3) 식품의약품안전청고시 제2003-28호(2003.5.9) 「의약품등의 안전성·유효성 심사에 관한 규정」 제3조, 제5조, 제9조 및 제12조.
- 4) 식품의약품안전청고시 제2005-31호(2005.6.7) 「생물학적동등성시험기준」 별표3.
- 5) 식품의약품안전청고시 제2005-64호(2005.11.8.) 「의약품동등성시험관리규정」.
- 6) M.S. Choi, C.H. Hong, S.J. Jang and C.S. Kang, The Quality Regulation of Drug Excipients, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **33**(1), 67-71 (2003).