

아세트 아미노펜錠의 生體利用率에 관한 研究

李哲珪 · 高健一 · 金在百

圓光大學校 藥學大學

Studies on the Bioavailability of Acetaminophen Tablets

Chul Ki Lee, Geun Il Ko, Jae Baek Kim

(Received October 20, 1981)

We made tablets by several formulations of acetaminophen and their bioavailability was compared with acetaminophen syrup.

Result of this experiment, we were observed the highest bioavailability in the C tablet as same as syrup preparation, but in tablet B and tablet A we were observed the lower bioavailability compared with the syrup preparation.

Acetaminophen의 解熱鎮痛作用은 中樞性이고, 體水分의 移動과 末梢血管의 擴張으로 일으키는 發汗을 수반하는 解熱과 痛感閾值의 上昇效果에 의한다¹⁾.

Acetaminophen은 경구 投與時 20~45분에 最大血中濃度를 나타내며 빠르고 完全하게 吸收된다.²⁾

한편, acetaminophen의 吸收率은 gastric emptying time에 영향을 받으며, gastric emptying time이 늦어지면 1~2時間後에 比較的 낮은 血中濃度에 도달한다.

일반적으로 acetaminophen 錠劑는 溶液과 마찬가지로 빠르게 吸收되지만 어떤 處方의 製劑는 느리게 吸收되어 藥效에 차이를 나타내지는 경우도 있다.

USP XIX에서는 acetaminophen 錠劑가 30分 以內에 崩解되는 것을 要求하고 있다. 一般적으로 壓縮錠劑에 있어서 藥物의 崩解率은 약 2.7mg/min이다³⁾.

醫藥品의 合理的인 劑形이나 處方은 人體의 藥物利用效率에 立脚하여 정하여지므로 從來의 評價方法인 崩解度試驗, 溶出速度 測定만으로는 不可能하다. 그러므로 生體利用率에 관한 研究는 醫藥品의 安全性 確保나 治療效果를 向上시키는데 중요한 資料가 된다.

College of Pharmacy, Won Kwang University.

Barr 等⁴⁾은 acetaminophen과 aspirin의 解熱作用을 生體利用率의 面에서 검토 報告한 바 있고 Oie⁵⁾는 acetaminophen의 蛋白結合에 대하여 藥物動態學的인 面에서 研究報告하였으며 Smith 等⁶⁾은 acetaminophen의 粒子度와 生體利用率에 관한 研究를, Prescott⁷⁾은 acetaminophen의 代謝物에 관한 定量 方法을 報告한 바 있다. 그리고 LaDu 等⁸⁾은 acetaminophen은 acetaminophen의 生體內 代謝에 관하여 報告하였다.

化學的으로 等價인 acetaminophen이 반드시 治療學的으로 等價일 수 없으므로 生體利用率을 測定하여 가장 適合한 劑形과 處方을 決定하고 아울러 醫藥品の 治療效果를 向上시킬 수 있는 製劑를 設計하고자 本 研究에서는 藥物 治療分野에서 常用되고 있는 acetaminophen을 여러 形態로 타정하여 服用시킨 후 그 尿中 排泄量을 測定한 結果 몇가지 知見을 얻었기에 이에 報告하는 바이다.

實驗材料 및 方法

標準製劑(acetaminophen syrup)——acetaminophen 600mg에 해당하는 양을 取하여 精密하게 달아 100mesh로 粉碎하고 藥典 單味시험에 準거 均等히 하여 標準製劑로 한다.

試驗製劑——100mesh로 粉碎한 acetaminophen 300mg이 1錠에 含有되게 다음과 같은 여러 條件으로 製錠한다.

Tablets A	1錠中	acetaminophen	300mg
		lactose	200mg
		starch	100mg
		talc	15mg
		타정 압력 2,000kg/cm ²	
Tablets B	1錠中	acetaminophen	300mg
		lactose	200mg
		avicel	100mg
		talc	15mg
		타정 압력 2,000kg/cm ²	
Tablets C	1錠中	acetaminophen	300mg
		avicel	315mg
		타정 압력 2,000kg/cm ²	

2N-Sod. carbonate bromine solution: 무수 sodium carbonate 10.6g에 증류수를 가하여 100ml로 한다. 이 sod. carbonate용액 100ml에 bromine 포화용액 15ml를 가한다.

Mixture: 2N-sod. carbonate bromine solution 10ml에 1% phenol 10ml, 0.2N-NaOH 80ml를 가하여 混和한다. 1% w/v phenol, 0.20N-NaOH, 4.0N-HCl, acetaminophen, chloroform-ethanol 混合液(3 : 1).

實驗機器——spectrophotometer(MPS-5000), Shimadzu社製, rotary vaccum evaporator, separating funnel, homogenizer, 打錠機, 약전체

試驗製劑의 崩解度 및 溶出實驗——藥典 規定에 의하여 崩解度 및 溶出 實驗을 하였다.

實驗對象——健康한 20~30세 사이의 體重 60~70kg의 成人 男子에게 一定한 食事와 飲料 물을 服用시키면서 동일시간에 藥物을 服用시키고 試驗方法과 같이 尿를 採取하였다.

錠劑 중 acetaminophen 定量——약전(KPⅢ)의 아세트아미노펜정의 정량법에 따라 정량한다.

정량한 시험정제 A, B, C의 평균함량은 다음 Table I 과 같다.

Table I—Amount of Acetaminophen in the Test Acetaminophen Tablets

Test Tablets	Amount of Acetaminophen Contained (mg)					Mean
A						
B	295	291	297	304	294	296
C	306	300	298	291	296	298

尿中 acetaminophen 定量 (Welch and Conney method)——Standard drug solution의 調製: distilling water 100ml에 acetaminophen 100mg을 넣은 다음 이것을 蒸溜水로 희석하여 standard solution 1ml당 100, 200, 300, 400, 600, 800(μ g)의 acetaminophen을 함유하도록 調製한다.

檢量線의 作成: 10ml 눈금 표시가 되어 있는 시험관에 尿 1ml를 취하고 4.0N-HCl 4ml를 가한 다음 蒸溜水 또는 各濃度의 standard drug solution 1ml를 가하여 6ml가 되게 한다. 유리마개를 끼우고 수욕상에서 1시간 끓인다. 그리고 蒸溜水를 가하여 10ml가 되게 한 다음 pipet으로 1ml를 取한다. 따로 mixture 10ml를 20ml colorimeter cuvet에 取하고 위에서 pipet으로 取한 1ml를 습한 다음 40분간 放置하고 파장 620nm에서 spectrophotometer로 吸光度를 測定하여 檢量線을 作成한다.

Acetaminophen syrup제 投與後 排泄尿中 acetaminophen의 測定: acetaminophen 600mg이 含有된 acetaminophen syrup 製劑를 各 5人(male)에게 服用시킨 후 每 2시간마다 尿를 採取하여 그 양을 測定한 다음 배회 尿 1ml씩을 採取하고 蒸溜水 1ml, 4.0N-HCl 4ml를 가하여 6ml가 되게 한다. 시험관에 알맞은 유리마개를 느슨하게 끼워 蒸溜를 防止하고 수욕상에서 1시간 끓인 다음 蒸溜水를 加하여 10ml가 되게 한다.

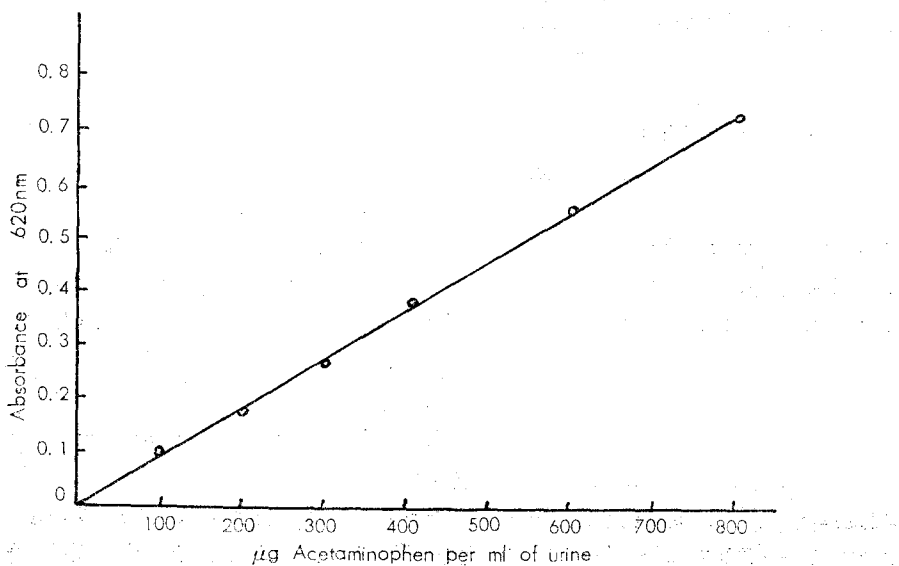


Figure 1—Absorbance at 620nm of various acetaminophen concentration.

pipet으로 1ml를 취한 다음 따로 mixture 10ml를 20ml colorimeter cuvet에 취하고 위에서 pipet으로 취한 1ml를 습한 다음 40분간 放置하고 파장 620nm에서 吸光度를 測定한다.

Acetaminophen tablet 投與後 排泄尿 중 acetaminophen의 測定: acetaminophen錠 2 tablet를 각 5인에게 服用시킨 後 每 2시간마다 尿를 採取하여 그 양을 測定한 다음 syrup 제와 同一한 조작으로 吸光度를 測定한다.

Acetaminophen Syrup 投與後 排泄尿 중 Acetaminophen 測定 結果—acetaminophen syrup제를 服用한 後 尿中 排泄되는 acetaminophen 測定結果는 Table II와 같다.

Table II—Recovered Cumulative Amount of Acetaminophen from the Syrup in Human Urine

Hours after Dosing	Acetaminophen Recovered as APAP (% dose)					Mean±S.D.
	Sub.1	Sub.2	Sub.3	Sub.4	Sub.5	
2	11.7	10.71	9.3	10.87	10.88	10.69±0.78 ^a
4	32.37	32.42	20.81	35.13	31.14	30.37±4.96
6	48.62	46.29	29.53	50.67	44.64	43.95±7.49
8	57.41	52.53	37.63	59.07	53.09	51.95±7.58
10	62.36	58.01	44.25	62.48	56.37	56.69±6.68

Dose (600mg) administered orally by syrup.

a) mean±S.D. for 5 experiments.

Table II를 보면 acetaminophen syrup을 服用한 후 acetaminophen의 배설율이 2시간에서 10.69%, 4시간에서 30.37%, 6시간에서 43.95%, 8시간과 10시간 後의 배설율은 각각 51.95%, 56.69%로 尿中에서 測定되었다. 이 실험군을 control group으로 하여 다음 實驗結果와 比較하였다.

Acetaminophen Tablets A 投與後 排泄尿 중 Acetaminophen 測定 結果—acetaminophen A錠劑를 服用한 後 尿中 排泄되는 acetaminophen 測定結果는 Table III와 같다.

Table III—Recovered Cumulative Amounts of Acetaminophen from Tablets A in Human Urine

Hours after Dosing	Acetaminophen Recovered as APAP (% dose)					Mean±S.D.*
	Sub.1	Sub.2	Sub.3	Sub.4	Sub.5	
2	2.45	2.69	3.55	3.64	2.07	2.88±0.62 ^a
4	26.76	17.80	20.80	26.34	27.69	23.88±3.88
6	4.09	31.80	34.12	41.29	40.76	37.61±3.89
8	47.60	44.15	43.14	56.21	55.11	49.24±5.46
10	52.77	52.50	50.84	61.57	60.22	55.58±4.41

Dose (600mg) administered orally by tablet A.

p-values were obtained by comparing with the control group* p<0.01.

a) mean±S.D. for 5 experiments.

Table III과 Control group(Table II)을 比較도시하면 Acetaminophen의 배설율은 2시간에서 Control group 10.69%이고 Tablet A 2.88%로 有意性있는 감소를 나타내었으나 그 後에는 有意性있는 차이가 없었다.

Acetaminophen Tablets B 投與後 排泄尿중 Acetaminophen 測定 結果—acetaminophen B 錠劑를 服用한 後 尿中 배설되는 acetaminophen 測定 結果는 Table IV와 같다.

Table IV—Recovered Cumulative Amounts of Acetaminophen from Tablets B in Human Urine

Hours after Dosing	Acetaminophen Recovered as APAP (% dose)					Mean±S.D.*
	Sub.1	Sub.2	Sub.3	Sub.4	Sub.5	
2	5.42	4.49	6.60	3.78	4.76	5.01±0.95 ^a
4	21.06	23.26	26.23	24.24	28.62	24.68±2.58
6	34.95	37.55	39.54	38.32	41.96	38.45±2.29
8	43.67	46.82	50.00	48.33	52.59	48.28±3.00
10	50.56	54.03	6.04	3.62	59.01	54.62±2.80

Dose (600mg) administered orally by tablet B.

p-values were obtained by comparing with the control group* p<0.01.

a) mean±S.D. for 5 experiments.

Table IV와 control group을 比較하면 acetaminophen의 배설율은 2시간에서 control group 10.69%, tablet B에서 5.01%로 有意性있는 감소를 나타내었으나 그 後의 시간에서는 有意性있는 차이가 없었다.

Acetaminophen Tablet C 投與後 排泄尿중 Acetaminophen 測定 結果—acetaminophen C 錠劑를 服用한 後 尿中 배설되는 acetaminophen 測定 結果는 Table V와 같다.

Table V—Recovered Cumulative Amounts of Acetaminophen from Tablets C in Human Urine

Hours after Dosing	Acetaminophen Recovered as APAP (% dose)					Mean±S.D.*
	Sub.1	Sub.2	Sub.3	Sub.4	Sub.5	
2	8.48	7.32	8.96	8.30	8.79	8.37±0.57 ^a
4	28.88	30.54	24.75	23.34	26.74	26.85±2.63
6	44.96	45.83	34.69	35.59	40.83	40.38±4.61
8	53.20	54.81	44.33	45.65	50.26	49.65±4.10
10	58.92	60.49	51.55	52.69	56.40	56.01±3.45

Dose (600mg) administered orally by tablet C.

p-values were obtained by comparing with the control group* p<0.01

b) mean±S.D. for 5 experiments.

Table V와 control group을 比較하면 acetaminophen의 배설율은 2시간에서 control group 10.69%이고 tablet C에서 8.37%로 有意性있는 감소를 나타내었으나 그 後의 시간에서는 有意性있는 차이가 없었다.

acetaminophen syrup과 tablets A, tablets B, tablets C를 比較 도시하면 Fig. 2와 같다.

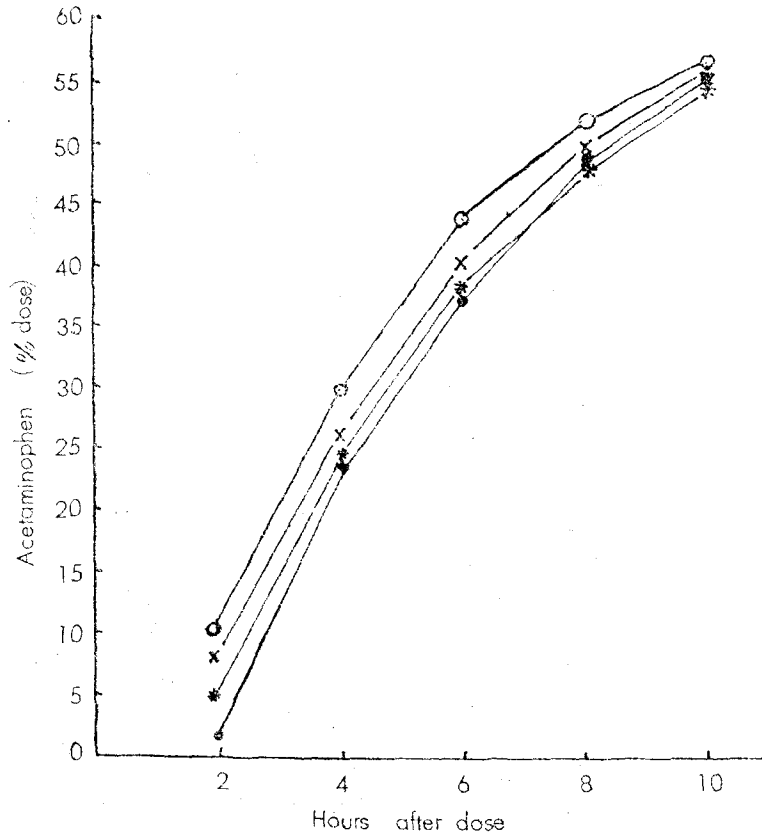


Figure 2. Cumulative amounts of acetaminophen recovered from human urine.
Key: ○-○, Control; ●-●, tablet A; *-*, tablet B; x-x, tablet C.

以上の 結果를 綜合한 Fig.5를 보면 acetaminophen은 投與後 2시간 後에 尿에서 各各 다 음과 같이 定量되었다.

Tab. A, 2.88%; Tab. B, 5.01%; Tab. C, 8.37%; Syrup, 10.69%.

이 結果를 考察해 보면 avicel을 부형제로 사용한 tablet C가 가장 높은 排泄率을 나타내 어 거의 syrup과 비슷하였으며, 결국 가장 높은 bioavailability를 가진 製劑라고 추정된다. 한편, tablet B, tablet A의 순서로 2시간 後의 배설량이 有意性있게 감소한 것으로 보 아 낮은 bioavailability를 가진 製劑라고 추정된다.

위의 結果로 avicel을 부형제로 사용한 acetaminophen 錠劑가 거의 acetaminophen syrup 과 비슷한 bioavailability를 나타내기 때문에 acetaminophen錠의 부형제로는 avicel이 가장 適當한 것으로 思料된다.

結 論

Acetaminophen錠의 生體利用率을 研究하기 위하여 形態로 acetaminophen錠을 打錠하여 服用시키고 매 2時間마다 尿中 排泄되는 acetaminophen을 測定하여 acetaminophen syrup 과 比較하여 얻은 結果는 다음과 같다.

1. Acetaminophen錠의 bioavailability는 부형제로 avicel을 單獨으로 使用한 錠劑에서 가장 높아 거의 syrup제와 비슷하였다.

2. 부형제로 avicel 및 lactose를 使用한 acetaminophen錠은 avicel만 單獨으로 使用한 acetaminophen錠 보다는 더 낮은 bioavailability를 나타냈으나 starch, lactose를 使用한 錠劑보다는 높은 bioavailability를 나타내었다.

文 獻

- 1) 대한약전 제 3개정.
- 2) G.L., Mattok, I.J., Mcgilverag, and D. Cook, *Clin. Sci.*, **20**, 500 (1961)
- 3) G.J., Eide, *Acta Pharm. Suce.*, **10** 229, 1973.
- 4) W.H. Barr., *Am. J. Pharm. Eue.*; **32**, 958 (1968)
- 5) S. Oie "Plasma protein Binding of Bilirubin and its Pharmacokinetic implications/ pharmacokinetics of acetaminophen in Anephric patients", PhD thesis, State University of New York, Buffalo, New York (Sept.) 1975.
- 6) G. Smith, and M.L., Mitchell; *Pharm. J.* **138**; 137 1962.
- 7) L.F., Trescott; *Chin. Pharmacol. Ther.*, **10**; 383, 1970.
- 8) B.N. La Pu, M.C. Mandel, M.H. Why, *Fundamentals of drug metabolism and drug disposition*, reprinted 1972, 3479. Waverly Press Inc.