

## 아세트아미노펜 체내동태의 용량의존성에 관한 연구

이삼수\* · 심창구 · 이민화 · 김신근

서울대학교 약학대학 · \*택키 중앙연구소

(Received November 2, 1986)

### Dose-Dependent Pharmacokinetics of Acetaminophen in the Rat

Sam-Soo Lee\*, Chang-Koo Shim, Min-Hwa Lee and Shin-Keun Kim

College of Pharmacy, Seoul National University, Seoul 151, Korea and

\*Central Research Institute, Lucky Ltd., Daedeog 300-32, Korea

**Abstract**—Dose-dependent pharmacokinetics of acetaminophen was studied in the rat. Acetaminophen was injected intravenously at doses of 10, 30, 50, 100 and 200mg/kg to the adult male rats. The well-known dose-dependent pharmacokinetic behavior was found even at 30mg/kg dose. It implies that metabolism of acetaminophen in the liver, probably sulfation, is saturated at very low concentration of acetaminophen. Dosage regimen establishment based on this characteristics would be necessary even at usual does level (300~600mg/day/body).

아세트아미노펜은 널리 사용되고 있는 해열·진통제로서 고용량을 경구투여시 간에서의 대사 과정에 포화현상<sup>1,2)</sup>이 보이는 것으로 보고되어 있다. Bawllins 등<sup>3)</sup>은 사람에게 경구투여시 1회 용량이 500mg일 때는 절대생체내 이용율이 63% 였으나, 650mg일 때는 79%, 1000mg일 때는 89%, 그리고 2000mg일 때는 87%로 각각 증가하는 경향이 있다고 보고했다. Ameer 등<sup>4)</sup>은 500 mg 이상의 용량에서 포화가 일어나는 것은 pre-systemic biotransformation 과정이 포화되기 때문이라고 주장하였다. 또한 Raymond 등<sup>5)</sup>은 15, 30, 150, 300mg/kg을 각각 쥐에게 정맥주사하였을 때 15, 30mg/kg 투여시에 비해 150, 300 mg/kg 투여시에 포화가 일어났음을 확인하였다. Watari 등<sup>6)</sup>에 의하면 아세트아미노펜은 주로 간에서 글루쿠론산 포함체와 황산 포함체로 대사된 다음 뇨로 배설되는데, 이 중 황산 포함 과정에 관여하는 효소가 고용량에서는 고갈됨으로 인해 전체적인 대사 과정에 포화현상이 보이는 것이라고 한다.

국내 시판품은 주로 정제형태로, 1정당 300mg

정도를 함유한 제제가 많은데, 1회 상용량은 300~500mg으로 알려져 있으므로 1회 1정~2정을 경구투여하고 있다.

본 연구에서는 간에서 대사포화가 일어나기 시작할 때의 혈장중 아세트아미노펜 농도를 알아내 고자 하는 연구의 일환으로, 우선 쥐에게 여러 가지 용량의 아세트아미노펜을 정맥주사한 다음, 그의 혈장중 농도추이의 용량의존성 여부를 확인하고 약물체내속도론적 파라메타와 용량과의 관련성을 규명함으로써 이와 같은 용량의존성이 있는 약물의 투여계획수립에 유익한 정보를 도출해 내고자 하였다.

### 실 험 방 법

시약 및 기기—Ethyl acetate는 Junsei사의 특급을, 아세트아미노펜은 흥성제약사의 약전품을 N,O-Bis(trimethylsilyl) trifluoroacetamide(BST-FA)는 Tokyo Kasei사의 특급을, 인산 2 수소칼륨(KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>)은 Wako사의 특급을, 수산화나트륨(NaOH)은 Kanto사의 1급을, acetanilide는

이 논문은 이삼수의 약학석사 학위논문(1986년 2월 서울대)의 일부임.

Junsei사의 1급을, 초산은 Kanto사의 1급을, 브롬은 Junsei사의 1급을, 메탄올은 Wako사의 특급을, 헤파린은 Japan Upjohn사의 1000 unit를 사용하였고 생리식염수는 주식회사 중의제약의 약전품을 사용하였다.

원심분리기는 Kokusan Ensinki사의 H-360A 형과 Beckman Microfuge F4를 각각 사용하였고 pH 메타와 믹서는 각각 Corning. Model 7과 동양기기사사의 것을 사용하였으며 회전식 감압농축기는 Tokyo Rikakikai사의 Eyela N-1형을 사용하였다. 가스크로마토그래프는 Shimadzu 사의 G.C.-RIA를 사용하였다.

아세트아미노펜 투여액의 조제—Raymond<sup>5)</sup> 등의 방법에 따라 아세트아미노펜을 Table 1에 따라 정확히 칭량하여 마개가 달린 공진시험관에 넣고 푸로필렌글리콜을 넣어 녹거나 완전히 현탁될 때까지 진탕한 후 생리식염수를 넣어 완전히 녹을 때까지 진탕하여 정맥주사용 아세트아미노펜 용액으로 하였다.

Table I-Preparation of acetaminophen solution for i.v. administration.

Composition Dose (mg/kg)	Acetaminophen (mg)	Propylene glycol (ml)	Saline (ml)
10	50	8	12
30	75	4	6
50	125	4	6
100	250	4	6
200	500	4	6

실험동물—서울대학교 실험동물사육장의 건강 한 Wistar계 웅성 rat(체중 260~340g)을 사용하였다. 사료(삼양사)를 주고 수도물을 자유로 다실 수 있게 하였으며 실내의 온도는 20°C 정도로 하였다.

약물투여 및 혈액의 채취—Rat를 에델로 마취시켜 체중을 달은 후 복부가 하늘을 향하도록 수술대에 사지를 실로 고정시키고 우측 대퇴부 동맥에는 헤파린액(생리식염수로 희석하여 20 unit가 되게 함)을 채운 폴리에틸렌튜브(PE-50, Intramedic<sup>®</sup>, Clay Adams, U.S.A) 카테터를 삽

입하고 대퇴부 정맥에는 생리식염수를 채운 카테터를 삽입한 다음 각각을 봉합(Natsume no. 3 봉합사) 한 뒤 30분 이상 방치하여 마취가 깨어 날 때까지 기다렸다.

rat의 체중별로 조정된 각 투여액을 정맥에 삽입된 카테터를 통해 4ml/kg의 양으로 1분간에 걸쳐 서서히 주입하고 튜브내에 잔류하는 약물은 생리식염수 소량으로 밀어 넣어 주었다. 투여 후 5, 10, 15, 30, 60, 90, 120, 180분에 혈액 약 0.3 ml씩을 대퇴부 동맥으로부터 채혈튜브에 채취하였다. 혈액채취 후에는 헤파린액(20 unit) 소량을 사용하여 카테터에 남아 있는 혈액을 동물 체내에 밀어 넣어 주었다.

아세트아미노펜의 GC분석용 내부표준물질(*p*-promacetanilide)의 합성<sup>7)10)</sup>—Acetanilide 2.7g을 정확히 달아 100ml 삼각플라스크에 넣고 초산 9ml를 넣어 녹였다. magnetic stirrer로 교반시키면서 이 플라스크를 얼음과 물이 든 bath에 넣어 4°C로 유지시키면서 뷰렛트를 이용하여 초산 2 ml, 브롬수 1.1 ml, 초산 10ml의 순으로 적가하였다. 30분 방치한 후 증류수 60 ml를 가한 다음 여과지(Whatman no. 1)와 aspirator를 이용하여 감압여과하고 차거운 증류수로 여러번 세척하였다. 여과지에 걸린 미황색의 고형물을 취하여 물과 메탄올이 1:1로 섞인 용액 중에서 재결정시켰다. 이것을 다시 감압여과하고 건조기 속에서 이틀간 건조시켰다. 얻어진 백색분말은 현미경에서 괴상의 결정이었다.

이 결정 소량을 메탄올에 녹여서 TLC판(실리카겔 60, GF254, Merck, 두께 0.3mm)에 찍은 후 클로로포름 디에틸아민을 9:1로 혼합한 전개용매로 5분간 전개했을 때 단일 spot로 확인되었으며 Rf치는 0.4이었다. 또 이 결정을 에틸아세테이트에 녹여 GC를 행한 결과 3.2분에 단일 피크가 얻어졌다. 또한 용점을 측정(Gallenkamp England)한 결과 165°C에서 녹아 문헌치<sup>7)</sup>와 일치하였다. 이상의 결과로 미루어 이 물질은 목적으로 하는 *p*-bromoacetanilide라고 판정되었다.

아세트아미노펜의 정량—혈장중 아세트아미노펜의 정량은 Prescott<sup>8)</sup> 및 Thomas<sup>9)</sup> 등의 방법을 개량<sup>10)</sup>하여 측정하였다.

즉, 취한 혈액을 12,000 rpm에서 원심분리하여 얻은 혈장 0.1 ml에 pH 7.4 1M 인산염완충액 0.1ml를 넣고 내부표준물질로서 *p*-bromoacetanilide가 2 µg/ml 들어 있는 에칠아세테이트액 3ml를 넣은 다음 수평진탕기를 써서 10분간 진탕하였다. 이를 5,000 rpm에서 10분간 원심분리한 다음 상층인 에칠아세테이트층만을 2.7 ml 취하여 끝이 뾰족한 공전시험관에 넣고 50°C 수욕상에서 에칠아세테이트층을 날려버리고 남은 잔사에 다시 에칠아세테이트 0.5ml를 넣어 진탕시키고 용매를 다시 날려보냈다. 남은 잔사에 강력한 silyl 화제인 BSTFA 20µl를 넣고 밀봉한 다음 30초간 진탕하고 50°C 수욕상에서 30분간 가온시켰다.

실온에서 10분 이상 방치한 뒤 그 3 µl를 GC에 주입하였다. 혈장중 아세트아미노펜의 농도는 *p*-bromoacetanilide를 내부표준물질로 하고 혈장을 써서 작성한 검량선으로부터 계산하였다.

**GC조건**—본 연구에 사용한 GC분석 조건은 다음과 같이 문헌들<sup>8-10)</sup>과 거의 유사하였다.

칼람 : 1/4 inch i.d. × 3ft(코일형 유리), 고정상 : 3% ov-1 on Chromosorb W(80~100mesh), 검출기 : FID, 수송가스 : N<sub>2</sub>, 40ml/min, 주입구온도 : 250°C, 칼람온도 : 160°C,

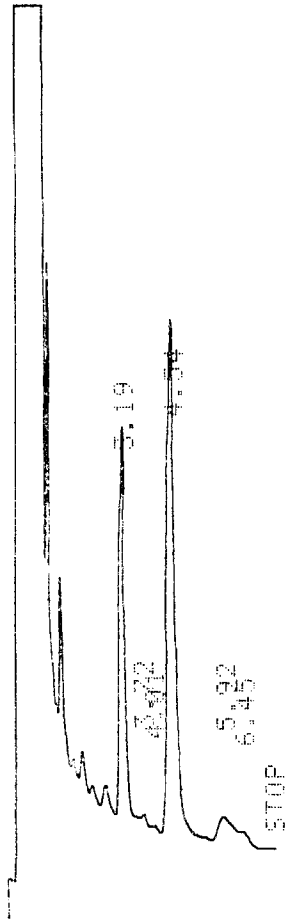
**통계처리 및 속도론적해석**—혈장중 아세트아미노펜의 농도 추이를 다음과 같은 통상<sup>11)</sup>의 2 콤팩트먼트 모델에 적용하여 해석하였다.

$$C = Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t} \dots\dots\dots (Eq. 1)$$

컴퓨터(NEC사, PC-8001)를 사용하여 Gaus-Newton법으로 비선형 최소자승법에 따라 윗식에 맞추어 A, B, α, β를 구한 다음 통상적인 식을 써서 각종 속도론파라메타들을 구하였다.

**실험결과 및 고찰**

**아세트아미노펜의 GC분석**—Fig. 1에서 보이는 바와 같이 *p*-bromoacetanilide는 3.19분에 아세트아미노펜은 4.54분에 각각 피크를 나타내었다. 혈장중 아세트아미노펜은 검토한 약 2~400 µg/ml 농도 범위에서 양호한 직선성을 나타내었다.



**Fig. 1**—Gas chromatogram of acetaminophen in rat plasma.  
3.19 : *p*-bromoacetanilide(internal standard),  
4.54 : acetaminophen

**아세트아미노펜의 혈중농도 추이**—각 용량별로 정맥주사한 결과를 Fig. 3에 나타내었다.

용량이 증가할수록 분포후상의 기울기가 뚜렷하게 완만해짐을 보이고 있다. Fig. 2의 결과로부터 구한 파라메타들을 Table II에 나타내었다.

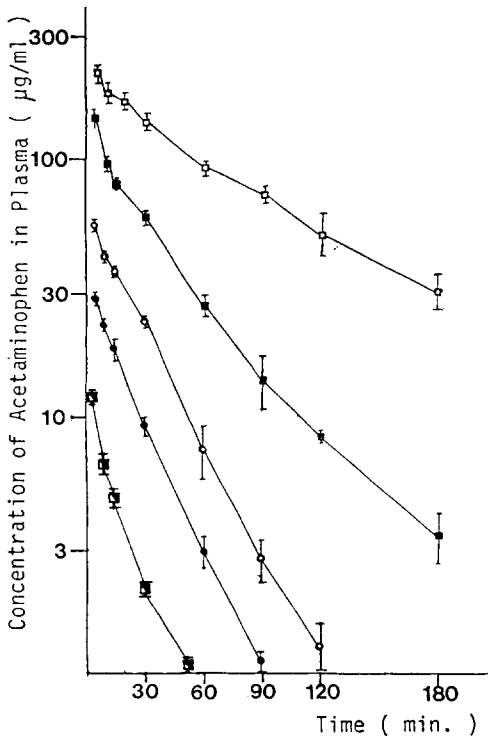
용량의 증가에 따라 *k*<sub>21</sub>는 유의성(*r* = -0.93, *p* < 0.02) 있게 감소하였다. *k*<sub>10</sub>은 용량이 증가함에 따라 감소하는 경향을 보인 반면에 *k*<sub>12</sub>는 용량과의 별다른 연관성을 보이지 않았다. 분포용적들인 *V*<sub>c</sub>, *V*<sub>p</sub> 및 *V*<sub>dss</sub>는 용량과 별다른 상관관

**Table II**-Pharmacokinetic parameters of acetaminophen following i.v. administration of various doses in the rat.

Parameters	Doses (mg/kg)				
	10	30	50	100	200
$k_{21}$	0.1072±0.0307	0.0852±0.0341	0.0880±0.0306	0.0463±0.0206	0.0338±0.0131
$k_{10}$	0.0880±0.0036	0.1651±0.1188	0.0415±0.0142	***0.0319±0.0019	**0.0176±0.0060
$k_{12}$	0.0473±0.0089	0.0240±0.0119	0.0607±0.0554	0.0232±0.0132	0.0096±0.0041
$V_c$	0.5299±0.0372	0.7276±0.0609	0.3453±0.1193	0.5928±0.1249	0.3777±0.0712
$V_p$	0.2769±0.1394	0.1841±0.1121	0.1121±0.1054	0.3786±0.2194	0.0823±0.0488
$Vd_{ss}$	0.8612±0.1220	0.9117±0.0851	0.4574±0.1396	0.9714±0.3417	0.4601±0.0913
AUC	256.4±17.385	1025.7±225.7	1893.9±140.7	5445.0±362.0	19163.0±245.0
$CL_s$	0.0443±0.0037	0.319±0.0086	**0.0190±0.0027	*0.0178±0.0040	**0.0046±0.0010
$t_{1/2,\alpha}$	3.5858±0.2325	8.4121±3.6813	11.5952±5.0052	10.5681±2.9324	29.4210±17.2869
$t_{1/2,\beta}$	15.4228±4.0511	24.9003±8.3625	21.3911±1.5840	48.4651±12.7781	70.7155±14.6387
MRT	9.72	27.45	24.17	40.54	67.00

Mean±S.E., \* ;  $p < 0.05$ , \*\* ;  $p < 0.01$ , \*\*\* ;  $p < 0.001$

rate constant ; /min, volume of distribution ; ml/kg, AUC ;  $\mu\text{g}/\text{min}\cdot\text{kg}$ ,  $CL_s$  ;  $\mu\text{g}/\text{min}\cdot\text{kg}$ , half life ; min, MRT ; min.



**Fig. 2**-Plasma concentration of acetaminophen following i.v. administration of various doses. Dose: ■ 10, ● 30, ○ 50, ▲ 100, □ 200mg/kg.

계를 보이지 않았다.

용량의 증가에 따라 AUC는 급격히 증가하였다. 따라서  $CL_s$ 도 용량의 증가에 따라 유의성 ( $r = -0.90$ ,  $p < 0.02$ ) 있게 감소하였다. 분포상의 반감기인  $t_{1/2\alpha}$ 는 용량의 증가에 따른 뚜렷한 변화는 없으나, 대체적으로 증가하는 경향을 보였고, 분포후상의 반감  $t_{1/2\beta}$ 는 용량이 증가함에 따라 증가하는 경향을 뚜렷하게 ( $r = 0.98$ ,  $p < 0.001$ ) 보였다.

한편 투여된 약물이 체내에 얼마나 오래 머무는가를 알아보기 위해 Eq. 2에 따라 MRT(mean residence time)를 계산하였다.

$$\text{MRT} = \frac{\text{AUMC}}{\text{AUC}} \quad (\text{Eq. 2})$$

AUC와 AUMU는 각각 trapezoidal 법으로 구했다.

여기서 구한 MRT도 용량이 증가할수록 증가 ( $r = 0.98$ ,  $p < 0.001$ )하였다.

## 결 론

용량이 증가할수록 정맥투여된 아세트아미노펜의 분포후상의 기울기가 급격하게 완만해진다는 사실로부터 아세트아미노펜은 용량의존성이

있는 약물임을 확인할 수 있었다.

용량의 증가에 따른  $CL_s$ 의 감소와 분포후상의 반감기인  $t_{1/2,\beta}$ 가 점차 증가한다는 사실도 아세트아미노펜의 대사과정 포화를 잘 설명해 주고 있다. 특히, 저용량인 10mg/kg인 경우에 비해 고용량인 200mg/kg에서는  $t_{1/2,\beta}$ 가 3~7배나 증가한다는 사실은 아세트아미노펜의 상용량 결정에 유의해야 할 사실이라고 사료된다. 모멘트 분석법에 따른 MRT의 측정 결과 용량이 증가할수록 MRT의 값이 커지는 경향을 보이는 것도 용량이 증가할수록 아세트아미노펜이 체내에 머무는 시간이 증가함을 의미하므로 아세트아미노펜의 용량의존성을 잘 설명해 주고 있다.

또한 본 실험에서의 최저용량인 10mg/kg이란 60kg 성인으로 환산하면 600mg으로 경구투여시의 상용량과 비슷하므로 상용량 근처에서도 대사과정에 포화가 일어날 가능성이 있어 이 약의 투약 및 동태특성을 파악하는데 유의해야 할 사항으로 생각되었다.

## 문 헌

- 1) Ameer B. and Greenblatt D.J.; Acetaminophen, *Annal of internal medicine* 87, 202(1977).
- 2) Watari N., Iwai M. and Kaneniwa N.; Phamacokinetic study of the fate of acetaminophen and it's conjugates in rats, *J. Pharmacokine. Biopharm.*, 245, 3 (1983).
- 3) Rawlins M.D., Henderson, D.B. and Hijab A.R., *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 11, 283 (1977).
- 4) Ammeer B., Divoll M., Abernethy D.R., Greenblatt D.J., and Shargel L.; Absolute and relative bioavailability of oral acetaminophen preparations, *J. Pharm. Sci.*, 72, 955 (1983).
- 5) Raymond E.G, G. Levy; Dose-and time dependant elimination of acetaminophen in rats; Pharmacokinetics implications of cosubstrate depletion<sup>1</sup>, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 219, 14(1981).
- 6) 村田敏郎, 有田隆一: “生物藥劑學實驗法.” 南江堂, 1984, pp.183.
- 7) Vogel; “A textbook of practical organic chemistry,” 3rd Ed., Longmans (1955).
- 8) Prescott L.F.; The gas-liquid chromatographic estimation of phenacetin and paracetamol in plasma and urine, *J. Pharm. Pharmac.*, 23, 111 (1971).
- 9) Thomas B.H., and Coldwell B.B.; Estimation of phenacetn and paracetamol in plasma and urine by gas-liquid chromatography, *J. Pharm. Pharmac.*, 24, 243 (1972).
- 10) Oh, S.Y. Kim, S.K. Shim C.K. and Kim D.C.; Study on the comparative bioavailability of acetaminophen in soft capsule and hard capsule, *Seoul Univ. J. Pharm. Sci.*, 9, 10 (1984).
- 11) Gibaldi M. and Perrier D.; “Pharmacokinetics,” 2nd Ed., Marcel Dekker, New York, pp.33-39, 48-52, 433-499 (1983).