

## 토끼에서 아세트아미노펜 연질캡셀제의 생체이용율에 미치는 제제처방들의 영향

박기배\* · 이용석 · 최명호 · 이도익 · 이광표

중앙대학교 약학대학

(Received October 22, 1992)

### Effects of Various Formulations on Bioavailability of Acetaminophen Soft Gelatin Capsules in Rabbits

Gee Bae Park\*, Yong Suk Lee, Myung Ho Choi, Do Ik Lee and Kwang Pyo Lee  
College of Pharmacy, Chung-Ang University, Seoul, 156-756 Korea

**Abstract**—The purpose of this study was to assess the effect of three formulations; product A (polyethylene glycol was used as a main dispersing agent), product B (wax mixture was used as a main dispersing agent) and product C (silicon dioxide was used as a main dispersing agent) on bioavailability of acetaminophen soft gelatin capsules (softgels) and to develop an effective acetaminophen softgel which exhibits an excellent bioavailability.

Acetaminophen softgels of various formulations were prepared as 4 minim round type by rotary die method. Four softgels of the three formulation (A, B, C), each of which contained 50 mg acetaminophen, were administered orally to 12 normal healthy rabbits using a three-way cross over design. Plasma acetaminophen concentrations were measured by HPLC.

The results obtained in this study were as follows:

1. The T<sub>max</sub> rank order of acetaminophen softgel was C(63.75 ± 10.62 min) > A(36.25 ± 5.37 min) > B(35 ± 6.74 min).
2. The decreasing C<sub>max</sub> order of softgel product was A(93.51 ± 0.55 µg/ml) > B(3.16 ± 0.37 µg/ml) > C(2.6 ± 0.55 µg/ml).
3. The [AUC]<sub>0-∞</sub> rank order for three acetaminophen softgel formulations was A (14.89 ± 1.56 µg/ml·min) > B(14.39 ± 1.43 µg/ml·min) > C(11.45 ± 1.49 µg/ml·min).
4. Pharmacokinetic parameters such as T<sub>max</sub>, C<sub>max</sub> and [AUC]<sub>0-∞</sub> of product A and B did not differ significantly (p > 0.05). On the other hand, those of product C were significantly different (p > 0.05).

**Keywords** □ Acetaminophen, soft gelatin capsule, formulation, bioavailability.

연질캡셀제(soft gelatine capsule, 이하 softgel로 약칭)는 젤라틴에 글리세린 또는 솔비톨 등을 가해서 가성을 증가시킨 캡셀기에 액상 또는 현탁상의 의 약품을 피포성형한 것으로서 일반적으로 고체약물의 침강을 방지하고 성형 전, 후 및 성형시 균질성을 기하기 위해서 현탁화제를 많이 사용한다. 연질캡셀

제의 내용물의 조성은 물리적 안정성, 치료효과 및 제조효율을 크게 좌우시킬 뿐만 아니라 생체이용율에도 크게 영향을 미치고 있다. 현탁화제로서 가장 많이 이용되는 것으로서는 왁스혼합물이나 폴리에틸렌글리콜 4,000이나 6,000을 들 수 있으며 그 적용된 약물로서는 digoxin,<sup>1)</sup> chloramphenicol,<sup>2)</sup> clomethiazole,<sup>3)</sup> indoxole,<sup>4)</sup> temazepam,<sup>5)</sup> theophylline<sup>6)</sup> 등 수많은 약물의 연질캡셀제가 개발되어 이에 대한 생물 약제학적 연구가 보고되었다.

\*본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로.

연질캡셀제는 액체로부터 현탁액에 이르기까지의 유동성을 가진 약액을 일정용량 충전시키기 때문에 중량편차가 극히 적어 상용량과 극량의 폭이 좁은 약물을 미량투여하는 경우에 적합한 제형으로 알려져 있다.<sup>7)</sup> 나아가서는 캡셀피막이 경질캡셀제에 비해 두껍기 때문에 산소투과도가 낮아 내용약물의 산화나 가수분해에 대한 안정성에도 크게 기여한다.<sup>8)</sup> 또한 연질캡셀제의 피막은 경질캡셀제의 피막에 비해서 두껍기 때문에 봉쇄시간이 길고<sup>9)</sup> 열이나 일광에 의해서 경시적으로 용해성이 저하된다고 알려져 있으며<sup>10)</sup> 이를 방지하는 특허도 몇가지 있다.<sup>11-13)</sup> 한편 Hom<sup>7)</sup> 등은 화학구조와 약리작용이 상이한 각종부류의 약물들에 대해서 용출속도에 미치는 제형의 영향을 시험하여 연질캡셀제가 시판중인 다른 제형들에 비해서 용출속도가 월등히 신속하다는 것을 관찰하였으며, 이러한 까닭때문에 연질캡셀제는 약용량이 적고 비교적 난용성이고 초기에 고혈중농도를 나타내는 약물들을 제제설계하는데 바람직한 제형으로 알려졌다.

본 연구에서 대상약물로 선정된 아세트아미노펜(N-acetyl-p-aminophenol)은 널리 사용되는 비처방 해열진통제의 일종으로서 미국에서 시판되는 약 70여종의 면허약제의 주성분이며 그 2/3는 해열진통제로 그 1/3은 해수감기약으로 등록되어 있다. 사람에게 있어서의 아세트아미노펜은 경구투여후 신속히 소화관에서 흡수되어 1~2시간 후에는 혈중농도가 최고에 도달하였다가 약 8시간 후에는 거의 검출할 수 없으며 생물학적 반감기는 2.75~3.25 시간이다. 아세트아미노펜 1g을 경구투여한 경우 투여량의 약 3%는 미변화된 상태로 배설되며 대부분은 포함체인 glucuronides 및 sulfate로 배설되며 주대사산물은 glucuronides이다.

토끼에 300 mg을 경구투여한 경우에는 10시간후 노중에 glucuronides가 용량의 92%, sulfate가 4~7%, 미변화체가 1%임이 밝혀졌으며 아세트아미노펜은 생체내에서 탈아세틸화는 거의 일어나지 않는다.<sup>14)</sup>

Goldberg 등<sup>15)</sup>은 아세트아미노펜과 요소와의 공용혼합물이 용출속도와 생체이용율을 증가시킴을 관찰하였고, Lach 등<sup>16)</sup>은  $\alpha$ -,  $\beta$ -cyclodextrin과 아세트아미노펜의 포접화합물은 용출속도가 증가한다고 보고하였다. Wagner 등<sup>17)</sup>은 아세트아미노펜의 시판 정제와 특수하게 제제 설계된 아세트아미노펜의 연질캡셀제

를 경구투여한 시험에서 연질캡셀제로 부터의 아세트아미노펜의 흡수속도가 현저히 신속하였다고 보고하였다.

한편 Bloor 등은 Tween 40의 가용화작용에 의해서 아세트아미노펜의 용출속도가 증가되었음을 보고하였고<sup>18)</sup> 좌제로 부터의 아세트아미노펜의 직장내 흡수에 미치는 기제조성의 영향에 대해서도 보고된바 있다.

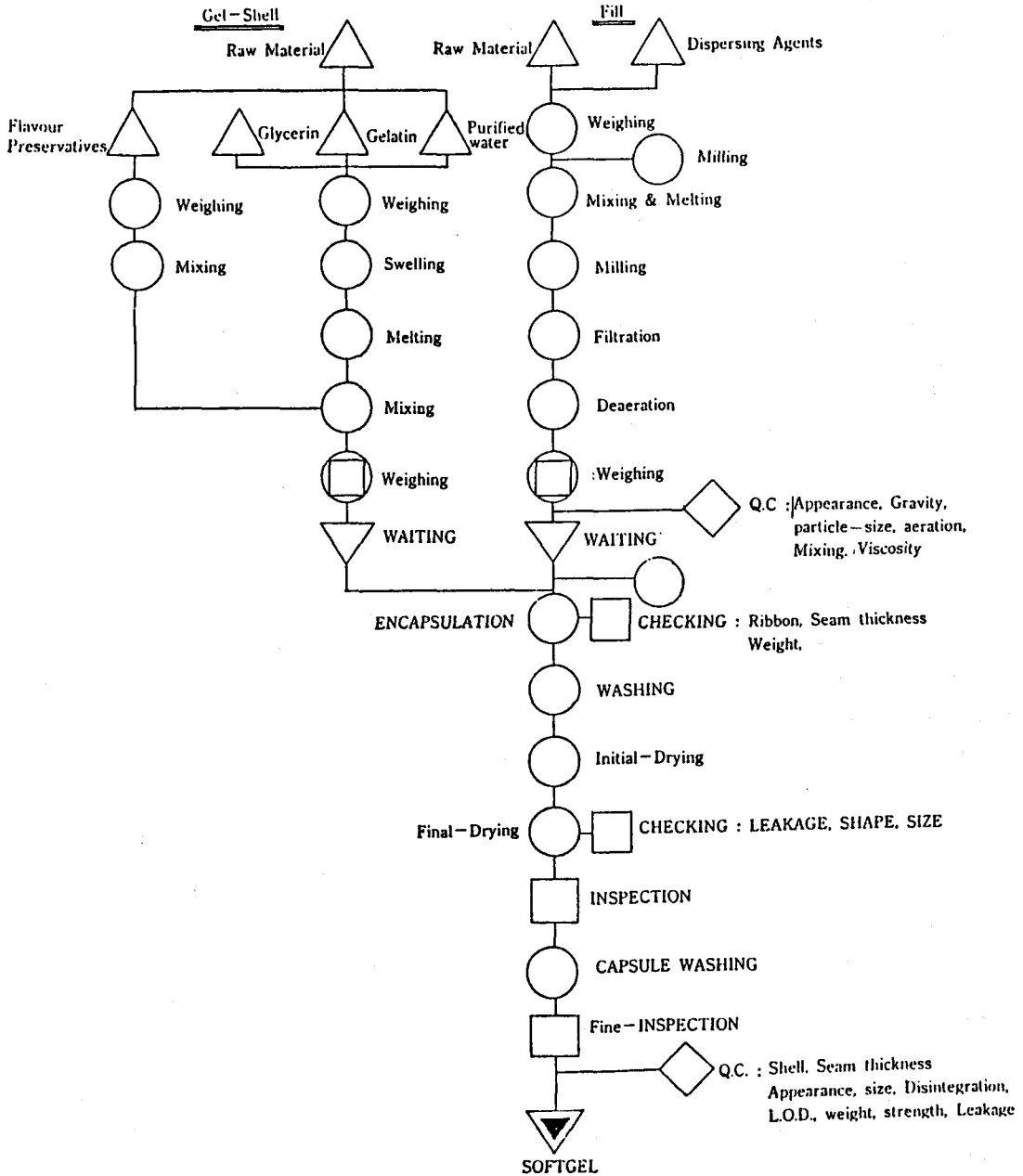
본 연구에서 저자들은 생체이용율이 우수한 아세트아미노펜 연질캡셀제를 개발할 목적으로 아세트아미노펜 50 mg을 특수하게 제제 설계한 3종의 분산제에 각각 현탁시켜 rotary die method로 4 minim round type의 연질캡셀제를 제조하였다.

체중 2±0.01 kg의 토끼 숫컷 12마리에 cannula를 사용하여 상기 방법으로 제조한 3종의 아세트아미노펜 연질캡셀제 제품을 4캡셀씩을 경구투여한 후 경시적으로 아세트아미노펜의 혈장농도를 측정하고 그 혈장농도-시간 데이터로부터 약물동력학적 파라미터를 구해서 각기 다른 제제처방을 갖는 제품의 생체이용율을 비교 검토하였다.

## 실험방법

**시약**- 실험대상 약물인 acetaminophen은 성도약품에서 구입하였으며 연질캡셀기제는 젤라틴(Nitta, Japan), glycerin((주) 럭키), methyl p-hydroxybenzoate, propyl p-hydroxybenzoate, vanillin(Shiono, Japan)을 사용하였고 분산제는 polyethylene glycol 400(Sanyo, Japan), polyethylene glycol 4000(Union, U.S.A), bees wax(Ter-Chem, W/G), hydrogenated vegetable oil(롯데삼강(주)), lecithin(Central Co., U.S.A), soybean oil(동방유량), silicon dioxide(Wacker-Chemie, W/G) 및 글리세린((주) 럭키)을 사용하였다. 메탄올과 물은 Merck의 HPLC grade시약을 사용하였고 빙초산은 순정화학(Japan)에서 구입하여 사용하였다.

**실험기기**- 아세트아미노펜 연질캡셀제의 제조에는 Coweles mixer(Morehorse Industries, Inc., U.S.A), Urschell mill(Urschell Lab Inc., U.S.A), Vibrator(Vibro-Mac. S.A.C. Italy), Deaerator(R.P. Scherer, U.S.A.), Ross mixer(Charles Ross & Son Co., U.S.A.),



Scheme 1 - Manufacturing process of acetaminophen softgel.

Encapsulation machine(R.P. Scherer, U.S.A.), Capsule washer(R.P. Scherer, U.S.A.), Tumbler dryer(R. P. Scherer, U.S.A.), Grader(Mashimper, W/G) 등을 사용하였으며 본 실험에서 사용한 분석기기로는 HPLC(Shimazu LC 4A, Japan)를 사용하였다.

실험동물 - 체중  $2 \pm 0.01$  kg의 New Zealand White

토끼숫컷 12마리를 실험전 하룻밤 절식시켰으나 물은 자유로이 먹게하였다. 그러나 실험기간 중에는 사료와 물의 공급을 중단하였으며 각 실험 완료 후의 2주일 간의 washout period에는 사료와 물을 자유로이 먹게 하였다.

아세트아미노펜 연질캡셀제의 제조 - R.P. Scherer

**Table I**—Formulation of gelatin-shell

Material	Content
gelatin	42.4%
glycerin	19.1
purified water	38.2%
methyl p-hydroxybenzoate	0.05%
propyl p-hydroxybenzoate	0.01%
vanillin	0.14%

**Table II**—Formulations of acetaminophen softgel

Subject	Material	Content
Product A	polyethylene glycol 400	69.7%
	polyethylene glycol 4000	24.5%
	glycerin	5.8%
Product B	bee's wax (yellow)	6 %
	hydrogenated vegetable oil	18.2%
	lecithin	2.9%
	soybean oil	72.9%
	lecithin	2.9%
Roduct C	soybean oil	93.0%
	silicon dioxide	3.1%

**Table III**—3-way cross-over study

Group No.	Subject No.	Study I	Study II	Study III
I	1-4	A	B	C
II	5-8	B	C	A
III	9-12	C	A	B

회사 규격 Y-4-Round-K의 rotary die를 사용하여 규정온도 및 습도하에서 아세트아미노펜 50 mg을 함유하는 4 minim round type의 연질캡셀제를 Scheme 1과 같은 제조공정에 따라 제조하여 검체로 사용하였다. 연질캡셀제의 캡셀기제의 처방은 Table I과 같다. 이때, 내용물의 조성은 Table II와 같으며 제품 A는 polyethylene glycol, 제품 B는 wax, 제품 C는 silicon dioxide를 각각 주요분산제로 사용하였다.

**약물투여**—12마리의 토끼를 사용하여 각군당 4마리씩 1회 용량의 무작위적 3원 교차법을 이용하였으며 데이터의 비교는 3종의 아세트아미노펜 연질캡셀제의 제품 A, B 및 C에 대해서만 실시하였다(Table III). 약물투여는 실험전 하룻밤 동안 절식시킨 토끼에 매 캡셀당 아세트아미노펜 50 mg씩을 함유하는 연질캡셀제 4캡셀씩을 cannula를 사용하여 경구투여 하였다.

**시료채취**—헤파린액으로 처리한 원심분리관에

일정한 시간간격으로 귀정맥으로 부터 주사기로 0.5 ml씩의 정맥혈을 채취하여 즉시 3,500 rpm에서 15분간 원심분리하고 분리된 혈장을 -20°C의 냉동고에 보관하였다가 분석에 사용하였다. 채혈은 투약한 후 0.25, 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12시간에 각각 실시하였다.

**혈장중 아세트아미노펜의 정량**—-20°C로 냉동시킨 혈장시료를 실온에 방치함으로써 녹여 16×100 mm screw top culture tube에 추가하고 1 ml씩의 0.3 N-황산바륨용액을 가한다. 튜브를 2분간 vortexing한 후 1 ml씩의 5% 황산아연용액을 가하고 다시 1분간 진탕함으로써 혈장단백을 침전시킨다. 다음 튜브를 3,500 rpm으로 10분간 원심분리하고 상청액을 glass wool을 충전시킨 pasteur-pipet를 사용하여 autoinjector vial속으로 직접 여과한 후 HPLC로 정량하였으며, HPLC분석조건으로 컬럼은 C<sub>18</sub> Zorbax ODS를 사용하였고, 이동상으로는 메탄올:초산:물 혼합액(15:1:84)이며, 검출은 280 nm에서 실시하였다. 또한 이동상의 유속은 0.5 ml/min으로 검출기의 감도는 0.08 aufs로 하였다.

**혈장농도 데이터의 분석**—아세트아미노펜 연질캡셀제의 제제처방이 다른 3종의 제품에 대한 약물동력학적 파라미터는 잔차법 및 Nelson-Wagner법을 이용하여 각각 구하였다. 또한 3종의 아세트아미노펜 연질캡셀제의 각종 제품에 대한 이들 약물동력학적 파라미터의 평균치를 구하고 unpaired t-test를 실시하여 제품 A와 C, B와 C의 평균치에 대해서 통계학적으로 비교 분석하였다.

**실험결과**

**혈장중 아세트아미노펜의 정량**—Fig. 1에서와 같이 280 nm에서 아세트아미노펜을 HPLC로 정량할 때 분리상태는 양호했으며 11.2분의 머무른시간을 나타내었다.

**아세트아미노펜의 혈장농도-시간곡선**—Fig. 2는 아세트아미노펜 연질캡셀제의 제제처방이 다른 제품 4캡셀씩을 토끼에 경구투여한 후 경시적으로 채혈하여 그 혈장중 아세트아미노펜의 농도를 측정된 결과를 도시하였다.

**약물속도론적 파라미터**—Table IV는 아세트아미노펜 50 mg을 함유하는 연질캡셀제의 제품 A, B 및 C를

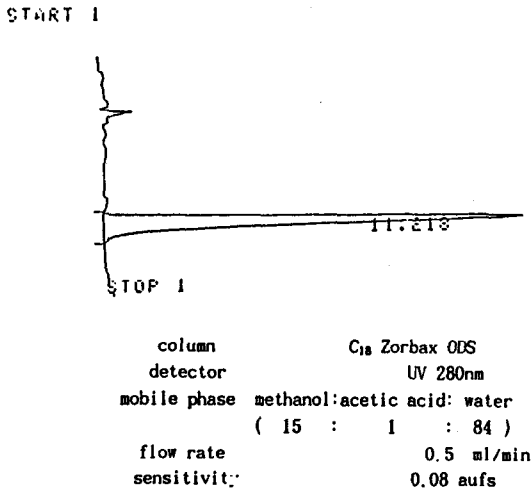


Fig. 1—Typical HPLC chromatogram of acetaminophen softgel.

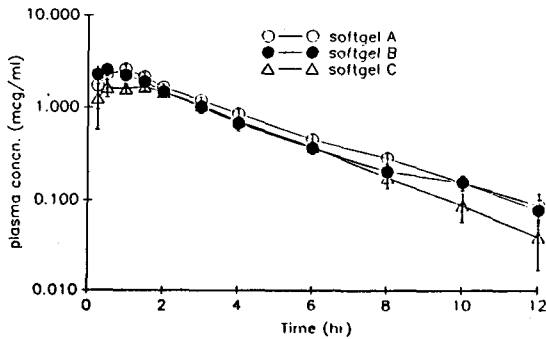


Fig. 2—Plasma concentration-time curves of acetaminophen after oral administration of products A, B, C.

12마리의 토끼에 경구투여하여 얻은 혈장농도 데이터로부터 구한 개개의 토끼에 대한 약물속도론적 파라미터를 종합하여 표시한 것이다. 최고혈중농도인  $C_{max}$ 는 제품 A, B가 제품 C보다 높은 것으로 나타

나고 있으며, 최고혈중농도에 도달하는 시간인  $T_{max}$ 는 제품 B보다 크게 나타나서 제품 A, B보다 오래 걸린 것으로 나타내고 있다. 또한, [AUC]에서는 제품 A, B가 제품 C보다 크게 나타나서 제품 A, B가 제품 C보다 생체이용율이 뛰어난 것을 나타내고 있다. 이와 같이  $C_{max}$ ,  $T_{max}$  및 [AUC]를 포함한 약물동력학적 파라미터에 있어서 아세트아미노펜 연질캡셀제의 제품 A와 B는 통계적으로 유의한 차이를 관찰할 수 없었다( $p < 0.05$ ). 반면에, 아세트아미노펜 연질캡셀제의 제품 A, B와 제품 C는 통계적으로 유의성을 검정한 결과 유의성이 있는 차이를 관찰할 수 있었다( $p > 0.05$ ).

## 결론

생체이용율이 우수한 아세트아미노펜 연질캡셀제를 개발할 목적으로 아세트아미노펜 50 mg을 특수하게 제제 설계한 3종의 분산제에 각각 현탁시켜 연질캡셀제를 제조한 후 토끼에 경구투여한 경우의 약물속도론적 특성을 비교검토한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 아세트아미노펜 연질캡셀제의  $T_{max}$ 는 제품 C ( $63.75 \pm 10.62$  min) > A ( $36.25 \pm 5.37$  min) > B ( $35.00 \pm 6.74$ ) 순서로 나타났다.

2. 아세트아미노펜 연질캡셀제의  $C_{max}$ 는 제품 A ( $3.51 \pm 0.55$   $\mu\text{g/ml}$ ) > B ( $3.16 \pm 0.37$   $\mu\text{g/ml}$ ) > C ( $2.60 \pm 0.55$   $\mu\text{g/ml}$ ) 순서로 나타났다.

3. 아세트아미노펜 연질캡셀제의 [AUC]<sub>0-12</sub>는 제품 A ( $14.89 \pm 1.56$   $\mu\text{g/ml} \cdot \text{min}$ ) > B ( $14.39 \pm 1.43$   $\mu\text{g/ml} \cdot \text{min}$ ) > C ( $11.45 \pm 1.49$   $\mu\text{g/ml} \cdot \text{min}$ ) 순서로 나타났다.

4.  $C_{max}$ ,  $T_{max}$  및 [AUC]<sub>0-12</sub>를 포함한 약물동력학적 파라미터에 있어서 아세트아미노펜 연질캡셀제의 제품 A와 B는 통계적으로 유의한 차이를 관찰할 수 없는( $p < 0.05$ ) 반면에, 아세트아미노펜 연질캡셀제의

Table IV—Summary of the pharmacokinetic parameters for each product following oral administration of 4 capsules of product A, B and C (Each softgel capsule contains 50 mg of acetaminophen)

Product	Pharmacokinetic Parameter				
	$T_{max}$ (min)	$C_{max}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	$K_a$ ( $\text{min}^{-1}$ )	$K_e$ ( $\text{min}^{-1}$ )	[AUC] <sub>0-12</sub> ( $\mu\text{g/ml} \cdot \text{min}$ )
Softgel A	$36.25 \pm 5.534^a$	$3.51 \pm 0.551$	$7.79 \pm 2.508$	$0.32 \pm 0.193$	$14.89 \pm 1.558$
Softgel B	$35.00 \pm 6.740$	$3.16 \pm 0.369$	$3.38 \pm 0.459$	$0.34 \pm 0.028$	$14.39 \pm 1.434$
Softgel C	$63.75 \pm 10.623$	$2.61 \pm 0.554$	$2.03 \pm 0.308$	$0.34 \pm 0.023$	$11.45 \pm 1.489$

<sup>a</sup>All values are the means  $\pm$  S.E. (n=10)

제품 A, B와 제품 C는 통계적으로 유의성을 검정한 결과 유의성이 있는 차이를 관찰할 수 있었다( $p > 0.05$ ).

5. 아세트아미노펜 연질캡셀제의 생체이용율은 제품 A, B가 제품 C보다 훨씬 뛰어난 것으로 사료된다.

문 헌

- 1) Lindenbaum, L.: Greater bioavailability of digoxin solution in capsules; Studies in the postprandial state. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **21**, 278-282 (1977).
- 2) Betzien, G. and Vomel, W.: *Arzneim-Forsch*, **16**, 1008 (1966).
- 3) Fischler, M., Frisch, E. P. and Ortengreen, B.: Plasma concentrations after oral administration of different pharmaceutical preparations of clomethiazole. *Acta Pharm. Suecica.*, **10**, 483-492 (1987).
- 4) Wagner, J. G., Gerard, E. S. and Kaiser, D. G.: The effect of the dosage form on serum levels of indoxole. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **7**, 610-619 (1966).
- 5) Hindmarch, I.: A 1,4-benzodiazepine, temazepam (K3917), its effect on some psychological parameters of sleep and behaviour. *Arzneim-Forsch*, **25**, 1836-1839 (1975).
- 6) Bateman, N. E., Finnin, B. C., Jordan, G. L. and Reed, B. L.: Bioavailability of theophylline from a prolonged-release soft gelatin capsule using HPLC assay of saliva samples. *Aust. J. Pharm. Sci.*, **7**, 93-95 (1978).
- 7) Hom, F. S. and Miskel, J. J.: Oral dosage form design and its influence on dissolution rates for a series of drugs. *J. Pharm. Sci.*, **59**, 827-830 (1970).
- 8) Hom, F. S. veresh, S. A. and Ebert, W. R.: Soft gelatin capsules II; Oxygen permeability study of capsule shells. *J. Pharm. Sci.*, **64**, 851-857 (1975).
- 9) Withey, R. J. and Mainville, C. A.: A critical analysis of a capsule dissolution test. *J. Pharm. Sci.*, **58**, 1120-1126 (1969).
- 10) 小笠原利近: 最新の製劑[3]; カプセル劑. 月刊藥事, **20**, 2195-2199 (1978).
- 11) 新保國弘: *Japan Patent*, 48909 (1982).
- 12) 美馬正辛: *Japan Patent*, 91358 (1980).
- 13) 松田芳夕, 上月貴美子, 田中まり子, 田中谷子, 谷壇順子: Photostability of gelatin capsule; Effect of ultraviolet irradiation on the water vapor transmission properties and dissolution rates of indomethacin. *藥學雜誌*, **99**, 907-913 (1979).
- 14) Shibasaki, J.: Drug absorption, metabolism, and excretion I; Some pharmacokinetic aspects of metabolism of acetanilide and 4-hydroxyacetanilide. *Chem. Pharm. Bull.*, **16**, 1661-1673 (1968).
- 15) Goldberg, A. H., Gibaldi, M. and Kanig, J.L.: Increasing dissolution rates and gastrointestinal absorption of drugs via solid solutions and eutectic mixtures II. *J. Pharm. Sci.*, **55**, 482-487 (1966).
- 16) Cach, J. L. and Cohen, J.: Interaction of pharmaceuticals with schardinger dextrans II. *J. Pharm. Sci.*, **52**, 137-142 (1963).
- 17) Albet, K. S., Sedman, A. J., Wilkinson, P., Stoll, R. G., Murray, W. J. and Wagner, J. G.: *J. Clin. Pharmacol.*, **4**, 264 (1974).
- 18) Bloor, J. R. and Morrison, J. C.: Effects of solubilization on drug diffusion. *J. Pharm. Pharmacol.*, **24**, 927-933 (1972).