

근린약국에서 산제로 조제된 아테놀올정의 안정성

용철순 · 최한곤 · 이종달 · 유봉규[†]

영남대학교 약학대학

(2004년 7월 14일 접수 · 2004년 8월 10일 승인)

Stability of Atenolol Tablet After Dispensing to Powder form at Community Pharmacies

Chul Soon Yong, Han-Gon Choi, Jong-Dal Rhee and Bong Kyu Yoo[†]

College of Pharmacy, Yeungnam University, Kyongsan 712-749, Korea

(Received July 14, 2004 · Accepted August 10, 2004)

ABSTRACT—Prescription filling in powder form is performed in community pharmacy practice to adjust dose for children and patients who cannot swallow whole tablet. However, there are few reports regarding the stability of the active ingredient and possible microbial growth after the medication is dispensed to powder form. This study examined the stability of atenolol, an antihypertensive agent, and microbial growth in the unit dose pouches dispensed at twenty-one community pharmacies located in Taegu area. Randomly chosen first unit dose pouch contained 77.4% of the prescribed dose of the drug and there were only four community pharmacies that dispensed the drug within 10% deviation from the dose prescribed by physician. Surprisingly, there were three community pharmacies that dispensed the drug with greater than 40% deviation, which may pose a major concern regarding the efficacy and safety of the drug prescribed for the treatment of hypertension. Atenolol content during a month did not indicate significant change, showing 5.4%, 4.3%, and 3.3% of decrease in 50%, 80%, and 90% relative humidity conditions, respectively. Microbiological examination during a month showed less than 0.5 microorganism in high power field (hpf) in all the relative humidity conditions tested. Based on this study, pharmacy practice in community pharmacy needs to be rigorously regulated to ensure that the dose of the prescribed drug is properly incorporated into the unit dose pouch dispensed as powder form.

Key words—Atenolol, Community pharmacy, Stability, Microbial growth, Powder form

현재 우리나라에서 유통되고 있는 의약품은 한국우수의약품 제조기준과 한국우수의약품 공급기준에 의하여 제약회사와 의약품도매업자로부터 그 품질이 확보되어 근린약국에 출하되고 있다. 그러나 그 의약품이 근린약국에서 조제되는 과정에서 발생할 수 있는 품질의 변화와 일단 조제되어 환자에게 전달된 이후에 발생할 수 있는 품질의 변화를 방지할 수 있는 기준은 아직 마련되어 있지 않다. 우수약국 관리기준은 이러한 변화를 방지하기 위하여 의약품이 최종수요자인 환자에게 전달되는 마지막 단계인 약국이 갖추어야 할 최소한의 요건을 설정하는 것으로서 정부가 국민의 건강을 관리하기 위하여 갖추어야 할 필수불가결한 요소 중의 하나라고 할 수 있다.¹⁻³⁾

만일 환자에게 전달된 의약품의 함량이 근린약국에서 조제되는 과정에서 의사가 의도한 처방량보다 지나치게 많거나 적게 조제된다면 그 의약품이 우수한 의약품 제조기준과

공급기준에 적합하다 하여도 그 의미를 상실하게 될 것이다. 부적절한 약국관리기준에 의하여 조제된 의약품이 가져오는 결과는 함량부족으로 인하여 치료효과가 나타나지 않거나 혹은 반대로 함량과다로 인하여 부작용을 유발할 수 있다.^{4,5)} 또한, 계습시설이 설치되어 있지 않은 근린약국에서 의약품이 산제로 조제된 경우에는 약포지 안으로 유입된 미생물이 정제의 제조과정에서 흔히 사용되는 전분으로 인하여 보관기간 동안에 발육 번식하는 위험성도 배제할 수 없다.⁶⁾

따라서, 병원약사와 개국약사는 조제업무를 수행할 때 의약품의 함량유지와 미생물 오염방지를 위하여 최선을 다하여야 한다. 특히, 정제를 복용할 수 없는 어린이나 노인을 위하여 정제를 분쇄하여 산제로 할 경우에는 이러한 문제점에 대하여 각별한 주의를 하여야 한다. 현재 우리나라 대부분의 병원과 약국에서 실시되는 산제조제업무를 수행방법은 고품체제를 유발에 넣고 분쇄한 후 목측법으로 분할하여 분포하는 경우가 대부분이다. 이 방법은 각각의 약포지에 포장된 산제의약품 중에 들어있는 약효성분의 함량이 불균등하게 배분될 수 있는 가능성이 매우 높다. 또한 습도가 높은

[†]본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로
Tel : 53)810-2822, E-mail : byoo@yumail.ac.kr

여름철에는 조제실의 공기 중에 있던 미생물이 혼입되어 약포지 안에서 성장 번식할 수 있는 가능성을 배제할 수 없다.⁷⁾ 고혈압약이나 당뇨병과 같은 성인병을 치료하기 위한 전문의약품은 대개 1개월 단위로 처방되므로 이점에서 더욱 위험성이 높다고 할 수 있다.

본 연구의 목적은 고혈압 치료제로서 근린약국에서 산제로 조제된 아테놀올정이 각각의 약포지마다 균등하게 분포되어 있는지를 HPLC를 이용하여 확인하고 1개월 동안에 걸쳐 그 함량이 저하되는 정도를 측정하고자 하였다. 또한, 산제로 조제하는 과정에서 미생물이 약포지안으로 혼입되었을 가능성이 있으므로 1개월간에 걸쳐 육안과 현미경을 이용하여 미생물의 발육여부를 검사하였다.

실험 방법

시약 및 기기

아테놀올과 메토프롤롤은 시그마사 제품을 사용하였으며 메탄올과 아세트니트릴은 머크사 제품으로서 HPLC 등급을 사용하였다. 중크롬산나트륨($\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$), 염화암모늄(NH_4Cl), 황산아연($\text{ZnSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$) 및 크리스탈 바이올렛 등의 시약은 모두 알드리치사의 분석용 등급을 사용하였다. HPLC system은 Class VP computer software가 장착된 Shimadzu사의 LC 10 AD VP pump 및 SPD 10 A VP UV-VIS detector를 이용하였다.

시험용 의약품의 조제

개업 중인 내과의사에게 본 실험의 내용을 설명한 후 21명의 처방전을 얻었다. 처방전에는 “처방의약품의 명칭: 테놀민 50 mg (대체불가), 1회 투약량: 1/2정, 1일 투여횟수: 1회, 총 투약일수: 30일, 용법: 매일 아침 식후 30분에 1포씩 30일간 복용할 것, 조제 시 참고사항: 테놀민 50 mg 15정을 분쇄하여 30개의 약포지에 분포할 것”이라고 기록되어 있다(Table I). 이 처방전은 2004년 2월 6일 하루 동안 대

Table I—Prescription Details of Tenormin for Community Pharmacist

Drug name	Tenormin, 50 mg (no substitution)
One time dose	1/2 tablet
Number of dosing a day	QD (once a day)
Days of supply	30 days
Direction	Take one unit dose pouch 30 minutes after breakfast every day for 30 days
Comment for pharmacist	Grind 15 tablets of Tenormin, 50 mg and evenly divide it into 30 unit dose pouches

구 경북지역에서 개업 중인 21개의 근린약국에서 조제되었으며 조제 시 이 처방전이 연구목적을 위한 것이라는 사실을 약사에게는 알리지 않았다. 조제된 약은 다음날 무작위로 3개의 군으로 나뉘어 각각 50%, 80% 및 90% 상대습도의 항습조에 보관되었다. 상대습도 50%, 80% 및 90%의 항습조는 직경 30 cm의 dessicator에 각각 과량의 중크롬산나트륨($\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$), 염화암모늄(NH_4Cl) 또는 황산아연($\text{ZnSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$)을 가하고 24시간 동안 상온에서 자석교반기로 교반하여 포화용액을 만든 후 24시간 동안 뚜껑을 닫아 만들었다.⁸⁾

조제된 의약품의 중량 및 아테놀올 함량의 측정

위와 같이 조제된 의약품의 중량 및 아테놀올의 함량은 이 의약품이 조제된 다음날 세 가지 상대습도의 항습조에 보관되기 직전 한 개의 약포지를 임의로 선택하여 개봉한 후 다음과 같은 방법에 의하여 측정하였다. 조제된 의약품이 항습조에 보관된 이후에도 같은 방법으로 매 10일마다 30일 동안 아테놀올의 함량을 측정하였다.

개봉된 1개의 약포지 안에 있는 내용물은 분말이 손실되지 않도록 조심스럽게 scintillation vial에 옮겨진 후 분석용 저울(Mettler Toledo, AB 204-S)로 중량을 측정하였다(중량 측정은 조제된 다음날에만 실시하였다). 여기에 5 ml의 증류수를 가하여 분말을 wetting시킨 후 부형제가 완전히 분해되도록 1분간 격렬하게 vortex mixing하여 백색의 균질한 현탁액이 되도록 하였다. 이 현탁액에 5 ml의 메탄올을 가하고 다시 1분간 vortex mixing하여 아테놀올을 완전히 용해시킨 다음 0.2 μm syringe filter를 이용하여 정제의 제조과정에 사용되었을 것으로 추정되는 진분과 셀룰로스 유도체 및 활택제 등의 부형제를 제거하였다. 여과된 여액으로부터 1 ml을 취한 다음 메탄올로 희석하여 아테놀올의 농도가 약 5–10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 이 되도록 한 후 HPLC system (Shimadzu LC 10 AD vp pump, Shimadzu SPD 10 A vp UV-VIS detector)을 이용하여 258 nm의 파장에서 메토프롤롤을 내부표준물질로 하여 정량하였다. HPLC에 사용된 고정상은 5 μm , 4.6 \times 150 mm의 컬럼(Intersil ODS-3, GL Sciences Inc, Japan)을 사용하였으며 이동상은 아세트니트릴/메탄올/0.01 M 인산 완충액(15:60:25, pH 6.0)으로 하였고 유속은 분당 1.2 ml로 하였다.

시료 중의 아테놀올을 HPLC로 정량하기 위한 분석법의 validation은 아래와 같이 실시하였다. 아테놀올을 메탄올에 녹여 표준액을 제조한 다음 각 농도(1, 3, 5, 10, 20, 30 $\mu\text{g}/\text{ml}$)로 희석하고 여기에 메탄올에 녹인 메토프롤롤을 가하여 내부 표준물질의 농도가 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 가 되도록 하였다. 각 농도의 아

테놀올을 함유하는 시료 50 μ를 위와 같은 HPLC 조건에서 분석하여 내부표준물질의 피크면적에 대한 아테놀올의 피크면적비를 가지고 검량선을 작성하였으며 하루에 3회 시행하여 일내 재현성을 구하고 연속하여 3일간 시행하여 일간 재현성을 구하였다. 검량선은 피크면적비(y) = (0.0452) × 아테놀올 농도(μg/ml)(x) + 0.0065(r² = 0.9997)로서 양호한 직선성을 나타내었으며 모든 농도에서의 일내/일간 정밀성이 10% 이하로서 양호한 일내/일간 재현성을 나타내었다.

미생물의 확인

약포지내의 분말에 미생물이 번식하였는지 여부는 일단 육안으로 확인하여 변색되거나 미생물의 colony가 있는지를 확인하였다. 육안관찰은 아테놀올 함량측정 과정 중에서 분말에 증류수를 가하기 직전에 실시하였으며 현미경을 이용한 관찰은 여과하기 직전에 다음의 방법으로 실시하였다. 스포이드를 이용하여 현탁액 한 방울을 취하여 hemacytometer가 장착되어 있는 슬라이드에 떨어뜨리고 얇게 펼친 후 50°C에서 건조시키고 2% 크리스탈 바이올렛 시액 2방울을 가하여 1분 동안 염색시킨 다음 알코올램프를 이용하여 가열 고정시켰다. 이 슬라이드는 흐르는 증류수로 5초 동안 씻어내고 물기가 마르면 곧바로 현미경(Olympus ULWCD 0.30, Japan)을 이용하여 400×high power field (hpf)에서 발견되는 미생물의 숫자를 측정하였다. 검경결과는 무작위로 선택된 네 개의 hpf에서 발견된 미생물의 숫자를 평균하여 나타내었다.

결과 및 고찰

약포지 내의 분말중량 및 아테놀올 함량

아테놀올 처방전을 21개의 근린약국에서 산제로 조제한 후 약포지 안에 있는 분말의 중량을 분석용 저울로 측정한 결과는 441.5 ± 83.4 mg이었으며 그 범위는 276 - 717 mg으로 가장 무게가 많은 약포지는 가장 무게가 적은 약포지의 약 2.6배에 달하였다(Table II). 약포지 안에 있는 분말 중의 아테놀올 함량은 평균 19.35 mg으로 나타나 의사가 처방한 용량인 25 mg의 77.4%에 지나지 않았으며 그 분포는 12.5 - 32.75 mg으로 원래 처방된 용량에서 훨씬 벗어나는 50 -

131%를 나타내었다.

아테놀올과 같은 고혈압 치료제는 약용량이 정확히 조제되어야 환자에게 알맞은 혈압강하효과를 나타낼 수 있으므로 조제된 약포지 내의 약물함량은 매우 균일하여야 한다. 그러나 본 실험을 통하여 21개의 근린약국에서 조제된 아테놀올 처방전은 처방된 용량인 25 mg의 50%밖에 되지 않는 경우가 있어 효과적인 고혈압치료를 할 수 없게 하는 원인이 되고 있는가 하면 반대로 처방된 용량의 131%나 되는 경우도 있어 부작용을 유발할 수 있는 가능성도 있다.

근린약국에서 산제로 조제된 분말상태의 의약품이 원래 처방전에 기재된 용량인 아테놀올 25 mg에 근접하는 정도를 알아보기 위하여 아테놀올 함량편차[100 × (아테놀올 함량 - 25)/25]를 Figure 1에 나타내었다. 처방전에 기재된 아테놀올 25 mg으로부터의 함량편차가 10% 이내가 되도록 조제된 약포지는 4개 약국(약 19%)에 지나지 않았으며, 함량편차가 20% 이내가 되도록 조제된 약포지는 8개 약국(약 38%)에 불과하였다. 특기할 만한 것은 대부분의 약국(6개 약국)에서 산제로 조제된 분말상태의 아테놀올은 처방전에 기재된 용량보다 약 20 - 30% 정도의 오차가 있었으며 이들은 주로 함량부족으로 나타났다. 함량편차가 40%보다 크게 조제된 약국도 3개 약국으로 나타났으며 이는 전체 21개 약국의 약 14%에 해당하여 우리나라 근린약국에서 실시되는 약사의 professional activity 중에서 가장 중요한 부분이라 할 수 있는 조제행위에 심각한 문제점이 있는 것으로 여겨진다.

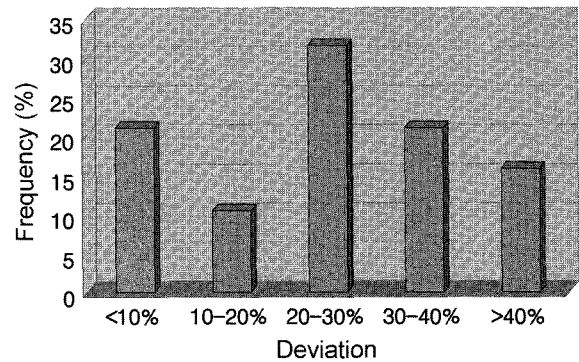


Figure 1—Deviation* of atenolol content in the unit dose pouch dispensed in community pharmacies as powder form.
*deviation = 100 × (atenolol content - 25)/25

Table II—Average Weight and Atenolol Content in the Unit Dose Pouch Dispensed at Community Pharmacies as Powder form (n=21)

Average weight (mg)	SD ^a (mg)	Weight range (mg)	Average atenolol content (%)	SD ^b (%)	Content range (%)
441.5	83.4	276 - 717	77.4	18.8	50.0 - 131.0

^astandard deviation of weight, ^bstandard deviation of atenolol content

고형제제로 제조되어 있는 전문의약품을 환자에게 산제로 하여 투여하는 경우는 소아용이나 노인용으로 알맞은 용량의 제형이 없을 때와 환자가 고형제제를 삼킬 수 있는 능력이 없을 때 등을 들 수 있다.⁹⁾ 이러한 경우를 대비하여 병원약국에서는 고형제제 분쇄기 및 분말분포기 등을 구비하고 있으나 근린약국에서는 그렇지 않은 경우가 많이 있으므로 산제로 조제하는 경우 의사의 처방전에 기록된 용량보다 적거나 혹은 많게 조제되는 사례가 발생할 수 있다. 따라서 근린약국에서 조제된 의약품의 함량편차를 적정수준으로 내리기 위하여 고형제제 분쇄기와 분말분포기의 보급이 시급한 것으로 사료된다.

아테놀올의 안정성

고혈압 치료제인 아테놀올의 경우 통상적으로 처방기간이 1개월인 점을 감안하여 본 실험에서는 30일 동안의 안정성을 측정하였다. 근린약국에서 의약품이 조제되어 환자에게 전달된 다음의 보관조건은 계절 및 환자의 주거 상태에 따라 상이하므로 이 실험에서는 상온에서 세 가지의 서로 다른 상대습도 즉, 비교적 건조한 상태인 50% 상대습도와 약간 습한 상태인 80% 상대습도 및 매우 습한 상태인 90% 상대습도에서 실시하였다.

위 세 가지의 보관조건에서 실시한 안정성시험 결과 근린약국에서 산제로 조제된 아테놀올정은 30일 동안에 걸쳐 큰 함량저하는 발견되지 않았다(Figure 2). 비교적 건조한 상태인 50% 상대습도의 경우 시험시작 당일에는 82.4%였으며 30일이 지난 후에도 아테놀올의 함량은 77.0%로 나타났다. 이는 절대치로서 5.4%의 함량손실을 나타내며 시험시작일의

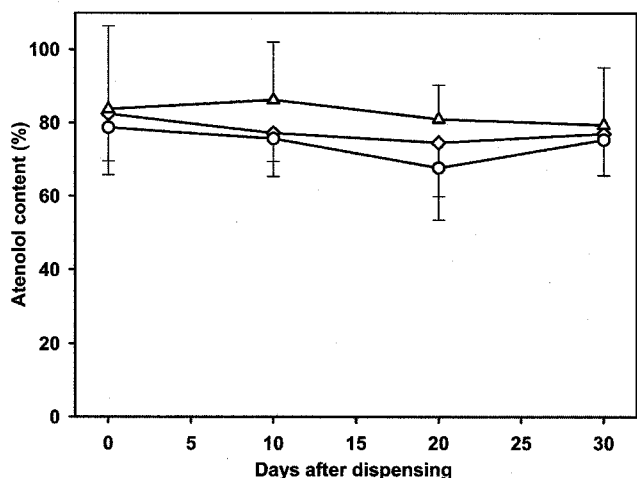


Figure 2—Stability of atenolol content in the unit dose pouch dispensed in community pharmacies as powder form. (◇): stored in 50% relative humidity, (△): stored in 80% relative humidity, (○): stored in 90% relative humidity

Table III—Microbial Growth in the Unit Dose Pouch Dispensed at Community Pharmacies as Powder form (Unit: Number of Micro-organisms in 400×High Power Field (hpf))

Storage condition	After 10 days	After 20 days	After 30 days
50% RH	—	—	0.25
80% RH	—	0.25	—
90% RH	—	—	0.5

—: no micro-organism found, RH: relative humidity

함량에 비한 상대치로서는 6.6%[100×(82.4-77.0)/82.4]의 저하를 나타내었다. 약간 습한 상태인 80% 상대습도와 매우 습한 상태인 90% 상대습도에서도 절대치로서 각각 4.3%와 3.3%의 함량손실을, 상대치로서 각각 5.1%와 4.2%의 저하를 나타내었다. 따라서, 본 실험에 사용된 습도범위인 50-90% 상대습도의 보관조건에서 함량손실이 상대치로서 4.2-6.6%의 범위에 머무른 것으로 보아 약포지로 사용된 방습지는 적어도 90% 상대습도에서 1개월까지는 방습기능을 효과적으로 나타내는 것으로 여겨진다.

1개월간에 걸친 보관기간동안 근린약국에서 산제로 조제된 아테놀올정을 육안과 현미경을 이용하여 검사한 결과, 미생물의 유의성 있는 발육은 관찰되지 않았다(Table III). 매우 습한 상태인 90% 상대습도에서 관찰된 미생물의 숫자는 hpf당 0.5개로 나타났으며 기타의 보관조건에서는 0.25개 미만으로 나타났다. 이는 근린약국에서 조제 시 사용하는 약포지가 주변의 습기가 약포지 내부로 유입되는 것을 차단하여 미생물의 발육에 필요한 습기가 유입되지 않았기 때문인 것으로 여겨진다.

그러나 본 실험에서 사용된 분말상태의 아테놀올은 비교적 건조한 계절인 2월에 근린약국에서 조제되었으므로 약포지 내부의 습도 역시 비교적 건조한 공기로 채워져 있기 때문일 수도 있다. 만일 습도가 높은 여름철에 제습시설이 되어있지 않은 근린약국에서 조제된 분말상태의 의약품에 대하여 같은 실험을 실시한다면 이와 다른 결과가 나올 수도 있다. 따라서 계절에 따른 차이를 포착할 수 있도록 1년 동안에 걸쳐 같은 실험을 반복할 필요성이 요망된다.

결 론

21개의 근린약국에서 산제로 조제된 아테놀올정의 평균함량은 의사로부터 처방된 용량의 77.4%로 유의성 있는 함량부족을 나타내었으며 3개 약국의 경우는 함량편차가 40%보다도 크게 나타나 산제로 조제된 고혈압치료제의 유효성 및 안전성에 대하여 임상약제학적 측면에서의 검토가 요망된다

다. 근린약국에서 산제로 조제된 아테놀올은 50%, 80% 및 90% 상대습도에서 1개월간 보관하면서 아테놀올 함량을 측정한 결과 매우 습한 상태인 90% 상대습도에서도 함량저하는 약 3.3% 정도인 것으로 나타나 약포지로 사용된 방습지는 적어도 90% 상대습도에서 1개월까지는 방습기능을 효과적으로 나타내는 것으로 사료된다. 같은 조건에서 1개월간에 걸쳐 육안과 현미경을 이용하여 미생물의 발육을 검사한 결과, 90% 상대습도에서 관찰된 미생물의 숫자는 hpf당 0.5개로 나타났으며 기타의 보관조건에서는 0.25미만으로 나타나 미생물의 유의성 있는 발육은 관찰되지 않았다.

감사의 말씀

이 논문은 2003학년도 영남대학교 학술연구조성비 지원에 의해 수행되었습니다.

문 헌

- 1) C.A. Bond, C.L. Raehl and C. Claesson, International pharmacy, *Pharmacotherapy*, **15**, 586-591 (1995).
- 2) R.W. Holland and C.M. Nimmo, Transitions, part 1: beyond pharmaceutical care, *Am. J. Health Syst. Pharm.*, **56**, 1758-1764 (1999).
- 3) C.J. Hermansen-Kobulnicky, J.B. Wiederholt and B. Chewing, Adverse effect monitoring: opportunity for patient care and pharmacy practice, *J. Am. Pharm. Assoc.*, **44**, 75-86 (2004).
- 4) N.J. Facchinetti, G.M. Campbell and D.P. Jones, Evaluating dispensing error detection rates in a hospital pharmacy, *Med. Care*, **37**, 39-43 (1999).
- 5) D.B. Brushwood and K. Mullan, Corporate pharmacy's responsibility for a dispensing error, *Am. J. Health Syst. Pharm.*, **53**, 668-670 (1996).
- 6) E. Zembrzuska-Sadkowska, Microbial contamination of pharmacies and hospital wards environment and its influence on the purity of prescription preparations during their production process as well as their application, *Acta. Pol. Pharm.*, **52**, 67-75 (1995).
- 7) M.C. de la Rosa, M.R. Medina and C. Vivar, Microbiological quality of pharmaceutical raw materials, *Pharm. Acta. Helv.*, **70**, 227-232 (1995).
- 8) M. Windholz, S. Budavari, R. Blumetti and E. Otterbein (Eds), *The Merck Index*. 10th edition, Merck & Co Inc, New Jersey, U.S.A., MISC-103 (1983).
- 9) H. Buurma, P.A. de Smet, O.P. van den Hoff, H. Sysling, M. Storimans and A.C. Egberts, Frequency, nature and determinants of pharmacy compounded medicines in Dutch community pharmacies, *Pharm. World. Sci.*, **25**, 280-287 (2003).