

## 고시 수재 의약품의 용출규격 설정 - 구연산니카메테이트 정, 노르플록사신 캡슐

김희연 · 최선희<sup>#</sup> · 방수진 · 한경진 · 최승희 · 백지윤 · 김동섭\* · 김영옥\*\* ·  
손경희\*\* · 송영미\*\*\* · 사홍기\*\*\*\* · 최후균\*\*\*\*\*

서울지방식품의약품안전청 유해물질분석과, \*식품의약품안전평가원 의료제품연구부,  
\*\*식품의약품안전평가원 심사과학과, \*\*\*식품의약품안전청 약효동등성과,  
\*\*\*\*이화여자대학교 약학대학, \*\*\*\*\*조선대학교 약학대학

(Received July 2, 2010; Revised August 30, 2010; September 2, 2010)

## Establishment of Dissolution Specifications for Generic Drugs in Korea Pharmaceutical Codex Monograph - Nicametate Citrate Tablet, Norfloxacin Capsule

Hee Yun Kim, Seon Hee Choi<sup>#</sup>, Su Jin Bang, Kyung Jin Han, Sung Hee Choi,  
Ji Yun Baek, Dong Sup Kim\*, Young Ok Kim\*\*, Kyung Hee Sohn\*\*,  
Young Me Song\*\*\*, Hong Kee Sah\*\*\*\* and Hoo-Kyun Choi\*\*\*\*\*

*Hazardous Substances Analysis Division, Seoul Regional Korea Food and Drug Administration, Seoul 158-050, Korea*

*\*National Institute of Food and Drug Safety Evaluation, Pharmaceuticals and Medical Devices Research Department, Seoul 122-704, Korea*

*\*\*National Institute of Food and Drug Safety Evaluation, Scientific Drug Evaluation and Research Division, Seoul 122-704, Korea*

*\*\*\*Korea Food & Drug Administration, Bioequivalence Evaluation Division, Seoul 122-704, Korea*

*\*\*\*\*College of Pharmacy, Ewha Womans University, Seoul 120-750, Korea*

*\*\*\*\*\*College of Pharmacy, Chosun University, Gwangju 501-759, Korea*

**Abstract** — Despite the fact that the dissolution test can serve as an effective tool for drug quality control and prediction of *in vivo* drug performance, there are a number of drugs with no established dissolution specifications because they were developed quite a long time ago. Under this circumstances, KFDA started the new project that establishes dissolution method and specifications for drugs with no dissolution specifications listed in the Korea Pharmaceutical Codex (KPC). This project aims for promoting the appropriate management of oral solid dosage forms. Seoul regional KFDA selected 2 items, Nicametate citrate tablet and Norfloxacin capsule, for establishing dissolution specifications. We went through the following procedures to develop the dissolution method and specifications: (1) Validation of dissolution test equipment, (2) Purchase of test drugs, (3) Preliminary test with one of the test products (1 lot), (4) Validation of analysis methods (3 lots), (5) Final tests and cross tests among other laboratory to establish dissolution specifications, (6) Additional test with the other test drugs. The outcome of this study will be reflected in revision of the KPC. It is believed that the quality control and evaluation of oral solid dosage forms listed in KPC will be advanced with the revision which adds additional dissolution test and specifications for the drugs with no established dissolution specifications.

**Keywords** dissolution specifications, nicametate citrate tablet, norfloxacin capsule

용출시험은 최종제품에 포함되어 있는 유효성분이 생체이용률에 영향을 주는 처방 및 제조공정의 변동을 관리하기 위한 기준

규격 시험으로 생물학적 비동등성을 미리 방지하기 위해 많은 경우 구용 고형제에 설정하고 있다. 의약품의 개발 당시 평가된 안전성·유효성을 시판 후 지속적으로 확인하기 위해 약물의 특성을 고려하여 각 제제에서 생물학적 특성을 잘 반영할 수 있는 객관적 방법을 설정하여야 한다. 항상 생체내 특성(*in vivo*)과 실험실적 특성(*in vitro*)의 상관관계가 잘 성립하는 것은 아니지만 현

<sup>#</sup>본 논문에 관한 문의는 저자에게로  
(전화) 02-2640-1473 (팩스) 02-2640-1364  
(E-mail) csh0429@korea.kr

저한 생물학적 비동등성을 방지하는 목적에서 용출시험 규격의 설정을 고려하게 된다. 또한 용출시험은 제제학적인 면에서 처방 및 제조공정 등의 변경을 관리하기 위한 유효한 판별 기준이 될 수 있어 제제의 균일한 품질을 평가하는 수단으로 이용된다. 「대한약전 외 의약품 등 기준」 고시에 수재된 의약품 중에는 개발된 지 오래되어 용출규격이 설정되어 있지 않은 의약품이 많다. 이에 식품의약품안전청에서는 식품의약품안전청 고시 수재 의약품 중 용출규격이 미설정된 제제에 대해 용출규격을 설정하고자 새로운 연구사업을 시작하였다. 이 연구사업을 통해 경구용 고형제제의 적절한 품질관리를 증진하고자 한다.

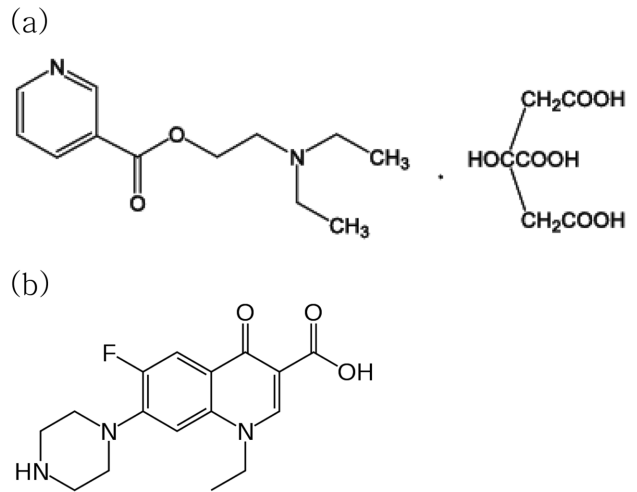
서울지방식품의약품안전청에서는 구연산니카메테이트 정과 노르플록사신 캡슐의 2개 품목을 선정하여 용출규격을 설정하였다. 각 제제에 대한 용출 시험법과 규격 설정 과정은 다음과 같다: (1) 용출시험 장치 밸리데이션, (2) 대상 품목 선정 및 구매, (3) 예비시험 실시(1로트), (4) 용출액 분석을 위한 분석법 밸리데이션(3로트), (5) 용출규격 설정을 위한 본시험 및 실험실간 검증시험, (6) 그밖의 시험약을 이용한 용출규격(안)의 타당성 확인.

본 과제의 결과는 식품의약품안전청고시 대한약전의 의약품등 기준 개정에 반영될 예정이다. 식품의약품안전청고시 수재 의약품 중 용출시험이 설정되지 않은 제제의 용출시험 고시 개정을 통해 경구용 고형제제의 품질관리 및 평가의 선진화가 이루어질 것으로 사료된다.

**실험방법**

**품목선정**

대한약전외 의약품 등 기준(KPC)에 수재된 의약품 중 단일성분으로 된 경구용 고형제제이면서 용출규격이 설정되어 있지 않고, 수용성인 품목을 조사하여 그 중 2품목을 선정하였다(Table I). 구연산니카메테이트는 체내에서 니코틴산으로 가수분해 되어



**Fig. 1** – (a) Structure of nicametate citrate, (b) Structure of norfloxacin.

NAD와 NADP 조효소로 전환되어 탄수화물 대사, 지방산 대사, 세포호흡 등의 과정에 참여하여 말초혈관 확장으로 혈액순환촉진, 혈압강하, 혈중 콜레스테롤 저하 등의 작용을 한다. 노르플록사신은 4-quinolone계 항균제로 세균의 DNA복제를 억제하여 살균작용을 나타내며, 그람양성 및 그람음성균에 항균범위를 가진 약물로서 신우신염, 방광염, 요도염 등 요로감염증 치료와 편도염, 급성폐렴 등 호흡기감염증 치료에 많이 쓰이는 약물이다 (Fig. 1). 연구결과보고서 및 논문 검색 등을 통하여 해당 품목의 특성 및 분석조건 등에 대한 정보를 수집하였다.

**시약**

표준품으로는 구연산니카메테이트(Syn-Tech Chem. & Pharm. Co. Ltd., Taiwan) 및 노르플록사신(Sigma)을 구입하여 사용하였고, HPLC용 이동상 제조에 사용한 메탄올 등의 시약은 모두

**Table I** – Nicametate citrate tablets and norfloxacin capsules

Drug	Product	Class No.	Dosage form	Labeled amount (mg/Tab. or mg/Cap.)
Nicametate citrate tablets	Test drug A	A-1	Sugar-coated tablet	100 mg/Tab.
		A-2		
		A-3		
	Test drug B	B-1	Sugar-coated tablet	100 mg/Tab.
Test drug C	C-1	Sugar-coated tablet	100 mg/Tab.	
Test drug D	D-1	Sugar-coated tablet	100 mg/Tab.	
Norfloxacin capsules	Test drug a	a-1	Capsule	200 mg/Cap.
		a-2		
		a-3		
Test drug b	b-1	Capsule	200 mg/Cap.	
Test drug c	c-1	Capsule	200 mg/Cap.	

HPLC 등급 이상을 사용하였다.

### 기기 및 재료

용출시험기기로는 Evolution 6300(Distek, USA)을 사용하였고, 고성능액체크로마토그래피(HPLC)에는 US/HP 1100(Hewlett Packard) 기기를 사용하였다.

### 구연산니카메테이트 정의 용출규격 설정

#### (1) 예비시험

구연산니카메테이트 정의 제조회사별 4개 품목을 선정하여 대한약전 일반정보 「경구용의약품의 용출 규격 설정 지침」 예비시험 조건(Table II)에 따라 용출양상을 비교·검토하였다.

#### (2) HPLC에 의한 분석조건의 확립

「대한약전외 의약품 등 기준」에 수재된 구연산니카메테이트 정의 정량법은 자외·가시부흡광도측정법으로 고시되어 있으나, 전처리 과정 중 메탄올의 사용 및 여과, 희석 등의 조작을 거쳐야 하기 때문에 용출액의 분석방법으로 적합하지 않아 본 연구에서는 용출시험액 중의 구연산니카메테이트 성분 분석방법을 액체크로마토그래프법으로 확립하였다(Table III).

**Table II** – Condition of preliminary dissolution test for nicametate citrate

Apparatus	Apparatus 2 (paddle)
Dissolution medium	pH 1.2, pH 4.0, pH 6.8 and water
Medium volumn	900 ml
Interval of sampling of dissolution solution	5, 10, 15, 30, 45, 60, 90 and 120 minutes
Temperature of test medium	37±0.5°C
Rotational speed	50 rpm

**Table III** – HPLC analytical condition of nicametate citrate tablets

Detector	UV 263 nm
Column	Unison US-C18 (5 µm, 150×4.6 mm)
Column temperature	40°C
Mobile phase	Methanol : 5 mM Octanesulfonic acid sodium salt (450 : 550)
Injection volumn	10 µl
Flow rate	1.2 ml/min

**Table IV** – Validation of analytical method for dissolution of nicametate citrate

Dissolution medium	Characteristics	Specifications	Results
pH 4.0	Specificity	The analyte chromatographic peak is not attributable to more than one component	The analyte chromatographic peak is not attributable to more than one component
	Linearity	$\gamma^2 > 0.999$	$\gamma^2 > 0.999$
	Accuracy (n=9)	Percent recovery 98.0~102.0%	100.37±0.923%
	Precision (n=6)	RSD < 1%	RSD 0.84%
	Quantitation limit	-	2.548 µg/ml

### (3) 용출시험분석법의 밸리데이션

#### 1) 특이성

직선성 시험에 사용하는 표준액 및 용출시험액의 크로마토그램 및 포토다이오드 어레이(PDA)를 비교하여 첨가제에 의한 주성분 피크의 간섭여부를 확인하였다.

#### 2) 직선성

5개 농도(2.6, 6.6, 13.3, 66.5, 133.0 µg/ml)로 준비한 구연산니카메테이트 표준액을 이용하여 검량선을 작성하였고, 분석법의 전 조작을 3회 수행하여 각각 직선식을 구하고 각 직선식의 결정계수( $R^2$ )로부터 직선성을 평가하였다.

#### 3) 정확성

각 농도의 정확성시험용액 I, II, III 용액(각각 약 22, 66, 111 µg/ml 해당액)에 대해서 분석법의 전 조작을 각 농도 당 3회씩 반복 측정된 결과로부터 회수율(%)을 계산하여 정확성을 평가하였다.

#### 4) 정밀성

정밀성시험용액을 가지고 분석법의 전 조작을 6회 반복 측정된 결과로부터 상대표준편차(%)를 계산하여 정밀성을 평가하였다.

#### 5) 정량한계

반응의 표준편차와 검량선의 기울기에 근거하는 방법에 따라 정량한계를 구하였다. 정량한계(QL)는 아래 식에 의해 결정하였다.

$$\text{정량한계(QL)} = 10 \times \frac{\sigma}{S}$$

여기에서  $\sigma$ 는 반응의 표준편차를, S는 검량선의 기울기를 나타낸다. 기울기 S는 분석대상물질의 검량선으로부터 구하였으며, 표준편차  $\sigma$ 는 검량선 y절편의 표준편차를 이용하였다.

#### (4) 분시험 및 교차시험

예비시험결과를 바탕으로 선정된 용출시험액 및 용출조건을 이용하여 시험약 A 3개 룩트, 룩트 당 검체 12개를 가지고 분시험 및 교차시험(경인지방식품의약품안 전청)을 실시하였다.

#### (5) 추가 시험약 용출시험

분시험 및 교차시험 결과를 바탕으로 설정된 용출 규격에 따라 추가 시험약(B, C, D) 각 1룩트, 룩트 당 검체 6개를 가지고

**Table V** – Dissolution of nicametate citrate tablets B, C, D

Dissolution test conditions	Product	Specification	Average rate of dissolution (±S.D.)
Dissolution medium: pH 4.0, 900 ml Apparatus: Apparatus 2 (paddle) Rotational speed: 100 rpm Temperature of test medium: 37±0.5°C	Test drug B	45 minutes, not less than 80%	88.0±3.4%
	Test drug C		88.4±5.2%
	Test drug D		83.9±3.3%

용출시험을 실시하였다(Table V).

**노르플록사신 캡슐의 용출규격 설정**

(1) 예비시험

노르플록사신 캡슐의 제조회사별 3개 품목을 선정하여 대한약전 일반정보 「경 구용약품의 용출 규격 설정 지침」 예비시험 조건(Table II)에 따라 용출양상을 비교·검토 하였다.

(2) HPLC에 의한 분석조건의 확립

「대한약전의 의약품 등 기준」에 고시된 노르플록사신 캡슐의 정량법(액체크로마토그래프법)을 참고하여 용출액 중의 노르플록사신 성분 분석조건을 확립하였다(Table VI).

(3) 용출시험분석법의 밸리데이션 방법

1) 특이성

직선성 시험에 사용하는 표준액 및 용출시험액의 크로마토그

램 및 포도다이드 어레이(PDA)를 비교하여 첨가제에 의한 주 성분 피크의 간섭여부를 확인하였다.

2) 직선성

5개 농도로 준비한 노르플록사신 표준액(각각 약 6.6, 13.3, 66.0, 133.0, 266.0 µg/ml 해당액)을 이용하여 검량선을 작성하였고, 분석법의 전 조작을 3회 수행하여 각각 직선식을 구하고 각 직선식의 결정계수(R<sup>2</sup>)로부터 직선성을 평가하였다.

3) 정확성

각 농도의 정확성시험용액 I, II, III 용액(22, 121, 222 µg/ml 해당액)에 대해서 분석법의 전 조작을 각 농도 당 3회씩 반복 측정된 결과로부터 회수율(%)을 계산하여 정확성을 평가하였다.

4) 정밀성

정밀성시험용액을 가지고 분석법의 전 조작을 6회 반복 측정된 결과로부터 상대표준편차(%)를 계산하여 정밀성을 평가하였다.

5) 정량한계

반응의 표준편차와 검량선의 기울기에 근거하는 방법에 따라 정량한계를 구하였다. 정량한계(QL)는 아래 식에 의해 결정하였다.

$$\text{정량한계(QL)} = 10 \times \frac{\sigma}{S}$$

여기에서 σ는 반응의 표준편차를, S는 검량선의 기울기를 나타

**Table VI** – HPLC analytical condition of norfloxacin capsules

Detector	UV 278 nm
Column	Unison US-C18 (5 µm, 150×4.6 mm)
Column temperature	40°C
Mobile phase	H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> (1→1000) : acetonitrile (850 : 150)
Injection volumn	10 µl
Flow rate	2.0 ml/min

**Table VII** – Validation of analytical method for dissolution of norfloxacin capsules

Dissolution medium	Characteristics	Specifications	Results
pH 4.0	Specificity	The analyte chromatographic peak is not attributable to more than one component	The analyte chromatographic peak is not attributable to more than one component
	Linearity	$r^2 > 0.999$	$r^2 > 0.999$
	Accuracy (n=9)	Percent recovery 98.0~102.0%	99.19±1.028%
	Precision (n=6)	RSD<1%	RSD 0.75%
	Quantitation limit	-	2.507 µg/ml

**Table VIII** – Dissolution of norfloxacin capsules b, c

Dissolution test conditions	Product	Specification	Average rate of dissolution (±S.D.)
Dissolution medium: pH 4.0, 900 ml Apparatus: Apparatus 2 (paddle) Rotational speed: 50 rpm Temperature of test medium: 37±0.5°C	Test drug b	45 minutes, not less than 80%	102.4±3.2%
	Test drug c		98.6±3.1%

낸다. 기울기 S는 분석대상물질의 검량선으로부터 구하였으며, 표준편차  $\sigma$ 는 검량선 y절편의 표준편차를 이용하였다.

#### (4) 본시험 및 실험실간 검증시험

예비시험결과를 바탕으로 선정된 용출시험액 및 용출조건을 가지고 시험약 가 3개 롯트, 롯트 당 검체 12개를 가지고 본시험 및 실험실간 검증시험(경인지방식품의약품안전청)을 실시하였다.

#### (5) 추가 시험약 용출시험

본시험 결과 및 교차시험 결과를 바탕으로 설정된 용출 규격에 따라 추가 시험약(b, c) 각 1롯트, 롯트 당 검체 6개를 가지고 용출시험을 실시하였다(Table VIII).

## 실험결과

### 구연산니카메테이트 정 의 용출규격 설정

#### (1) HPLC 분석법의 밸리데이션 결과(Table IV)

용출액 중 구연산니카메테이트 성분에 대한 HPLC 정량 분석법의 타당성을 입증하기 위해 대한약전 일반정보 「의약품등 분

석법의 밸리데이션에 대한 지침」에 따라 시험하여 특이성, 직선성, 정확성, 정밀성을 확인하였다.

#### (2) 예비시험 결과

구연산니카메테이트 정 의 제조회사별 시험약을 선정하여 대한약전 일반정보 「경구용약품의 용출 규격 설정 지침」 예비시험 조건에 따라 용출양상을 비교 검토한 결과 네 가지 용출액에서 모두 60분 이내에 85% 이상에 도달하였다. 이러한 결과와 시험액 준비의 용이성, 환경친화적 측면 등을 고려하여 물을 시험액으로 선정하려 하였으나, 해당 성분이 용출되었을 때 pH에 따라 시험결과가 영향을 받는데 반해 물은 완충효과가 전혀 없어 추가실험을 거친 후 pH 4.0 시험액을 시험액으로 선정하였다. 또한, 회전 속도를 100 rpm으로 설정하여 45분 이내에 85% 이상의 용출률을 나타내도록 하였다.

#### (3) 용출시험분석법의 밸리데이션 결과

포도다이드오어레이(PDA)를 이용하여 주성분 피크의 단일성을 확인하고, 표준액과 검액에서 주성분 피크가 동일한 스펙트럼을 보여 첨가제에 의해 주성분 피크가 영향을 받지 않음을 알 수 있었다(Fig. 2). 구연산니카메테이트는 2.6~133.0  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 의 범

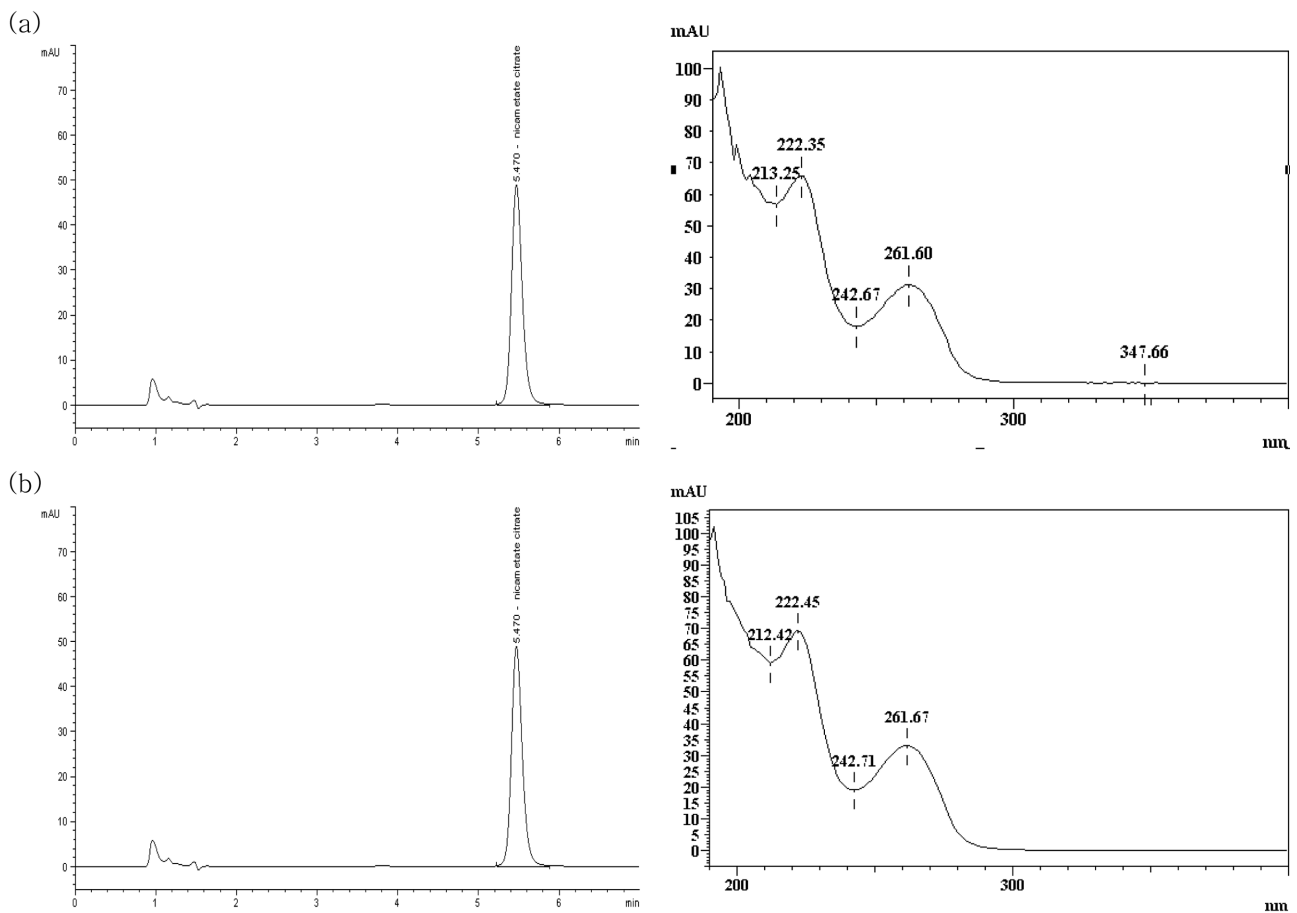
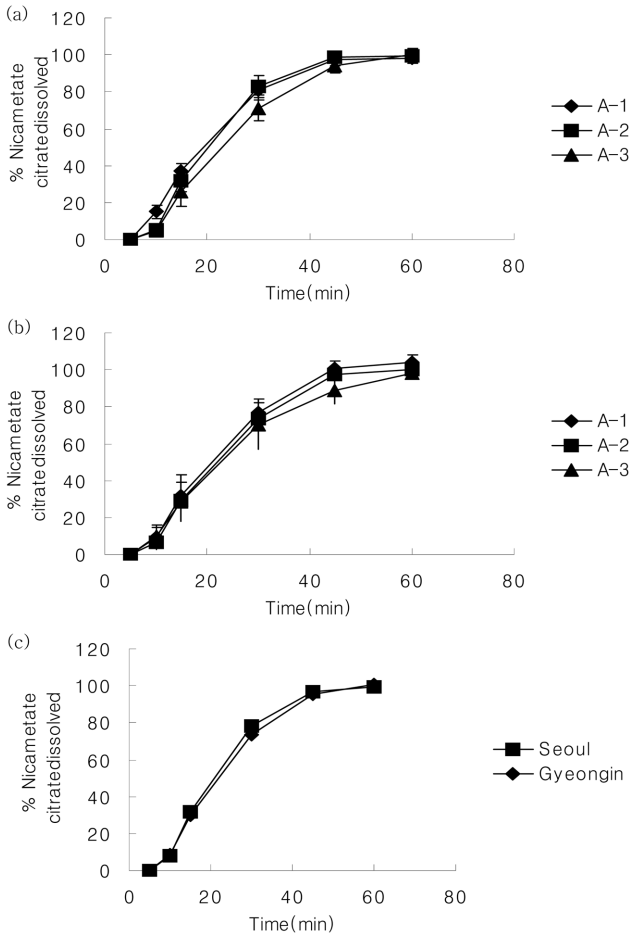


Fig. 2 – (a) Chromatogram and PDA scan of standard solution: nicamete citrate, (b) Chromatogram and PDA scan of sample solution: nicamete citrate.



**Fig. 3** – (a) Dissolution profile of nicametate citrate tablets A (Seoul regional KFDA), (b) Dissolution profile of nicametate citrate tablets A (Gyeongin regional KFDA), (c) Dissolution profile of nicametate citrate tablets A (Seoul & Gyeongin regional KFDA).

위에서 결정계수( $R^2$ ) 0.999 이상을 나타내어 양호한 직선성을 보였다. 정확성시험용액 I, II, III 용액(각각 22, 66, 111  $\mu\text{g/ml}$ )을 가지고 분석법 전 조작을 각 농도 3회씩 반복 측정했을 때 평균 회수율 100.37%, 표준편차 0.923%를 나타내었으며 정밀성시험용액을 가지고 분석법의 전 조작을 6회 반복 측정된 결과로부터 구한 상대표준편차는 0.84%로 우수한 결과를 나타내었다. 반응의 표준편차와 검량선의 기울기에 근거하는 방법에 따라 계산하였을 때 정량한계는 2.548  $\mu\text{g/ml}$ 로 나타났다.

**(4) 본시험 및 교차시험 결과**

본시험 및 교차시험 결과 시험약 A는 45분에 80% 이상 용출되었다. 이를 바탕으로 구연산니카메테이트 정제의 용출 규격을 45분, 80% 이상으로 설정하였다(Fig. 3).

**(5) 추가 시험약 용출시험 결과**

추가 시험약(B, C, D)에 대해 밸리데이션된 용출시험분석법을 이용하여 용출시험을 한 결과 (4)에서 설정된 규격에 대해 모두

적합하였다.

**노르플록사신 캡슐의 용출규격 설정**

**(1) HPLC 분석법의 밸리데이션 결과**

용출액 중 노르플록사신 성분에 대한 HPLC 정량 분석법의 타당성을 입증하기 위해 대한약전 일반정보 「의약품등 분석법의 밸리데이션에 대한 지침」에 따라 시험하여 특이성, 직선성, 정확성, 정밀성을 확인하였다.

**(2) 예비시험 결과**

노르플록사신 캡슐의 제조회사별 시험약을 선정하여 대한약전 일반정보 「경구용의약품의 용출 규격 설정 지침」 예비시험 조건에 따라 용출양상을 비교 검토하였다. 그 결과 pH 1.2 시험액에서 3품목이 모두 15분 이내에 85% 이상의 용출률을 나타내어 분별력이 떨어졌고, pH 6.8 시험액과 물에서는 120분 이후에도 용출률이 85%에 도달하지 않았다. 반면 pH 4.0 시험액에서는 30분 이내에 모두 85% 이상에 도달하여 시험액으로 pH 4.0 시험액을 선정하였다.

**(3) 용출시험분석법의 밸리데이션 결과(Table VII)**

포도다이드오어레이(PDA)를 이용하여 주성분 피크의 단일성을 확인하고, 표준액과 검액에서 주성분 피크가 동일한 스펙트럼을 보여 첨가제에 의해 주성분 피크가 영향을 받지 않음을 알 수 있었다(Fig. 4). 노르플록사신은 6.6~266.0  $\mu\text{g/ml}$ 의 범위에서 결정계수( $R^2$ ) 0.999 이상을 나타내어 양호한 직선성을 보였다. 표준액 I, II, III 용액(각각 22, 121, 222  $\mu\text{g/ml}$ )을 가지고 분석법 전 조작을 각 농도 3회씩 반복 측정했을 때 평균 회수율 99.29%, 표준편차 1.396%를 나타내었으며, 정밀성시험용 표준액을 가지고 분석법의 전 조작을 6회 반복 측정된 결과로부터 구한 상대 표준편차는 0.75%로 우수한 결과를 나타내었다. 반응의 표준편차와 검량선의 기울기에 근거하는 방법에 따라 계산하였을 때 정량한계는 2.507  $\mu\text{g/ml}$ 로 나타났다.

**(4) 본시험 및 교차시험 결과**

본시험 및 교차시험 결과 시험약 a는 45분에 80% 이상 용출되었다. 이를 바탕으로 노르플록사신 캡슐의 용출 규격을 45분, 80% 이상으로 설정하였다(Fig. 5).

**(5) 추가 시험약 용출시험 결과**

추가 시험약(b, c)에 대해 밸리데이션된 용출시험분석법을 이용하여 용출시험을 한 결과 (4)에서 설정된 규격에 대해 모두 적합하였다.

**결 론**

본 연구에서는 「대한약전외 의약품등 기준」에 수재된 의약품 중 용출규격이 설정되어 있지 않은 구연산니카메테이트 정 및 노르플록사신 캡슐을 대상으로 용출규격을 설정하여 우수한 의

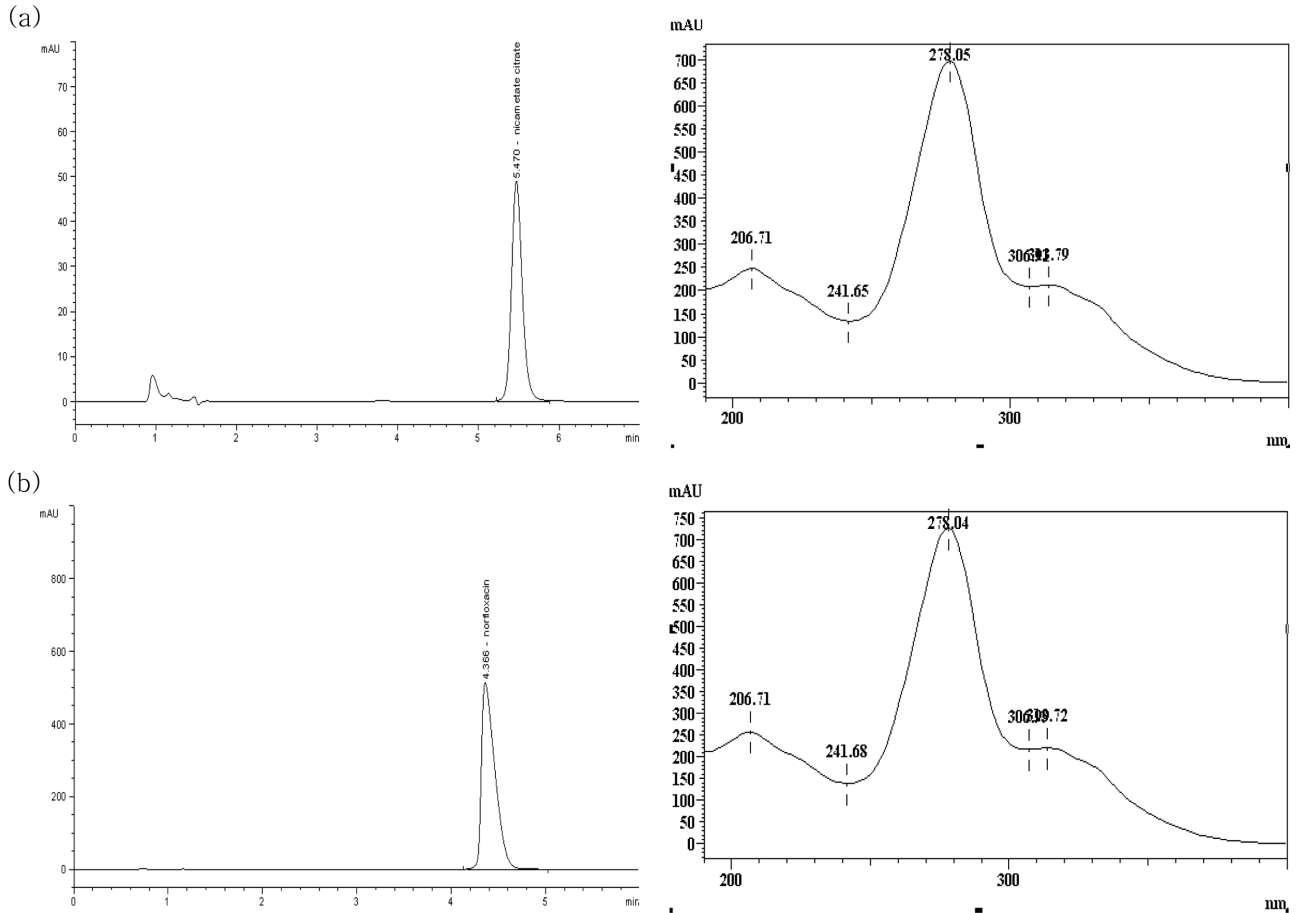


Fig. 4 – (a) Chromatogram and PDA scan of standard solution: norfloxacin, (b) Chromatogram and PDA scan of sample solution : norfloxacin.

약품의 품질을 확보하고자 하였다.

구연산니카메테이트 정과 노르플록사신 캡슐의 제조회사별 시험약을 선정하여 대한약전 일반정보 「경구용의약품의 용출 규격 설정 지침」 예비시험 조건에 따라 용출양상을 비교 검토하였다. 구연산니카메테이트 정은 예비시험 결과 네가지 용출액에서 모두 60분 이내에 85% 이상에 도달하였다. 이러한 결과에 대해 시험액 준비의 용이성과 환경친화적 측면 등을 고려하여 물을 시험액으로 선정하려 하였으나, 해당 성분이 용출되었을 때 pH에 따라 시험결과에 영향을 받는데 반해 물은 완충효과가 전혀 없어 추가실험을 거친 후 pH 4.0을 시험액으로 선정하였다. 또한, 회전 속도를 100 rpm으로 설정하여 45분 이내에 85% 이상의 용출률을 나타내도록 하였다.

노르플록사신 캡슐은 예비시험 결과 pH 1.2에서 3품목이 모두 15분 이내에 85% 이상의 용출률을 나타내어 분별력이 떨어졌고, pH 6.8과 물에서는 120분 이후에도 용출률이 85%에 도달하지 않았다. pH 4.0에서는 30분 이내에 모두 85% 이상에 도달하여 시험액으로 pH 4.0을 선정하였다.

용출액 중 구연산니카메테이트 및 노르플록사신 정량시험의

타당성을 확인하기 위해 "의약품등 분석법의 밸리데이션에 대한 지침"에 따라 시험하여 특이성, 직선성, 정확성, 정밀성을 확인하였다. 본시험 및 실험실간 검증시험 결과 구연산니카메테이트 정과 노르플록사신 캡슐의 용출시험 규격을 45분, 80% 이상으로 설정하였고, 추가 시험약에 대해 설정된 규격에 따라 용출 시험을 실시하여 적합여부를 판정하였다.

## 고 찰

상기한 바와 같이 본 연구를 통하여 연구 개발 목표인 식품의약품안전청 고시 수재 의약품 중 용출규격이 미설정된 경구용 고형제제-구연산니카메테이트 정, 노르플록사신 캡슐에 대해 용출 시험법과 용출규격을 설정하여 제시하였으며, 이 내용을 고시에 반영하여 이를 통해 품질이 좋은 의약품이 지속적으로 제공될 수 있도록 하였다.

상기의 연구 결과를 바탕으로 국내 제약업계의 품질관리수준을 제고하고, 신속하고 재현성 있는 시험법의 도입으로 의약품의 품질관리 수준을 향상시키는데 기여할 수 있을 것으로 기대된다.

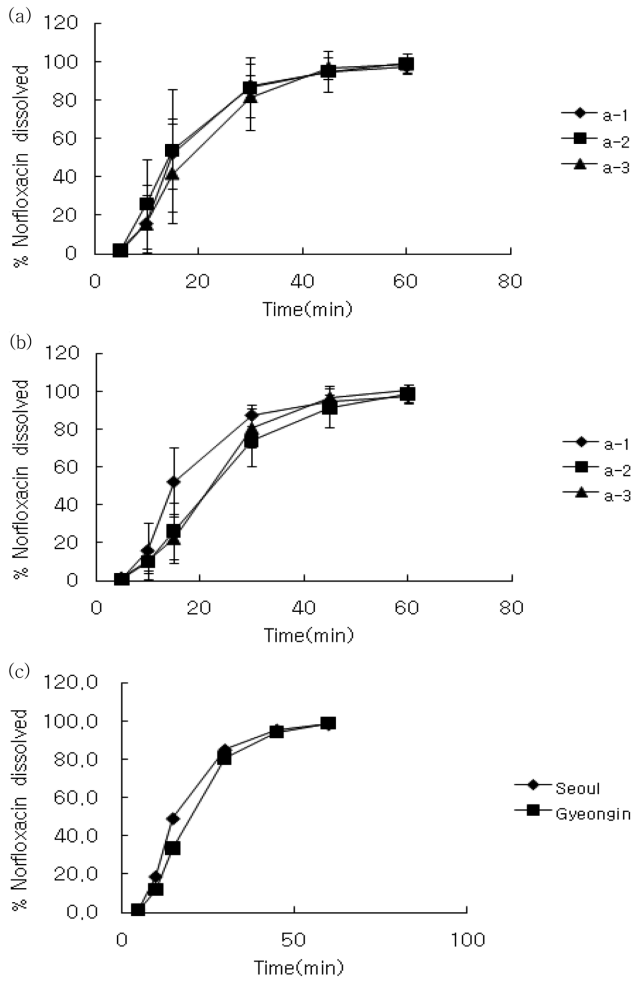


Fig. 5 – (a) Dissolution of norfloxacin capsules a (Seoul regional KFDA), (b) Dissolution profile of norfloxacin capsules a (Gyeongin regional KFDA), (c) Dissolution profile of norfloxacin capsules a (Seoul & Gyeongin regional KFDA).

감사의 글

본 연구는 식품의약품안전청 2009년도 연구개발사업의 지원에 의하여 수행되었습니다(09101의약안221).

참고문헌

- 1) 이종기 : 노르플록사신의 체내동태에 대한 신장해의 영향. 약제학회지 25(3), 265 (1995).
- 2) 식품의약품안전청 : 경구용외약품의 용출규격 설정 가이드라인 (2005).
- 3) 식품의약품안전청 : 의약품 등 시험방법 밸리데이션에 대한 가이드라인 적용을 위한 해설서.
- 4) 식품의약품안전청 : 대한약전 제9개정 (2007).
- 5) 식품의약품안전청 : 대한약전외의약품등기준 제3개정 (2007).
- 6) The United States Pharmacopoeia 32, United States Pharmacopoeial Convention, Inc. (2009).
- 7) British Pharmacopoeia 2008, Medicines Commission London (2008).
- 8) The Japanese Pharmacopoeia 15th, Society of Japanese Pharmacopoeia (2006).
- 9) European Pharmacopoeia 6. (2008).
- 10) FDA, Guidance for Industry Drug Substance Chemistry, Manufacturing, and Controls Information (2004).
- 11) ICH, ICHQ6A "Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances" (1999).
- 12) EMEA, Chemistry of New Active Substance (2009).
- 13) EMEA, Investigation of Chiral Active Substance (1992).
- 14) EMEA, Summary of Requirements for Active Substance in Quality Part of the Dossier (2003).
- 15) EMEA, Active Substance Master File Procedure (2006).
- 16) 식품의약품안전청 : 의약품동등성시험관리규정 (2009).
- 17) 식품의약품안전청 : 의약품등의 품목허가·신고·심사 규정 (2009).
- 18) EMEA, Specifications and Control Tests on the Finished Product (1991).
- 19) ICH, ICH Q8 "Pharmaceutical development" (2004).