

## 수산나프로닐 캡슐 및 염산트라마돌 캡슐의 용출시험에 관한 연구

황정분 · 문현주 · 고서연 · 장기욱 · 이규하\* · 손경희\* · 김인규\* · 조대현#  
경인지방식품의약품안전청 유해물질분석과, \*식품의약품안전평가원 의약품규격연구과  
(Received June 30, 2011; Revised August 4, 2011; Accepted August 8, 2011)

### Development of the Dissolution Tests for Nafronyl Oxalate Capsules and Tramadol Hydrochloride Capsules

Joung-Boon Hwang, Hyun-Ju Moon, Seo Youn Go, Gi-Uk Jang, Kyu Ha Lee\*,  
Kyung Hee Sohn\*, In-Kyu Kim\* and Dae Hyun Cho#

Gyeongin Regional Food and Drug Administration, Hazardous Substances Analysis Division, Incheon 402-835, Korea  
\*National Institute of Food and Drug Safety Evaluation,  
Pharmaceutical Standardization Research and Testing Division, Chungcheongbuk-do 363-951, Korea

**Abstract** — The dissolution test method and an analytical procedure by HPLC were developed and validated for nafronyl oxalate capsules and tramadol hydrochloride capsules. These drugs were not yet characterized by the dissolution specifications in the Korean Pharmaceutical Codex. So, with each reference and test drugs, we did the preliminary and standard experiments based on the Korean Pharmacopeia Guideline of dissolution testing for solid oral dosage forms. The dissolution test for nafronyl oxalate capsules was carried out under sink conditions as follows: dissolution medium phosphate buffer pH 6.8, paddle rotation speed 100 rpm and vessel volume 900 ml. More than 80% of its label amount was released within 30 min in this method. Also the dissolution test for tramadol hydrochloride capsules was carried out under sink conditions as follows: dissolution medium water, paddle rotation speed 50 rpm and vessel volume 900 ml. More than 90% of its label amount was released within 15 min in this method. The dissolution samples were analyzed with a validated HPLC analytical procedure. The analytical methodology showed acceptable values in terms of specificity, linearity, precision and accuracy. The dissolution test methods described above were adequate for the purpose and may be proposed as a pharmacopeial standard to assess the performance of nafronyl oxalate capsules and tramadol hydrochloride capsules. Furthermore, the outcomes of this study were expected to help create an environment where safe and high quality drugs would be distributed on the domestic market making contributions to advancing public health.

**Keywords** □ dissolution test, nafronyl oxalate capsules, tramadol hydrochloride capsules

대한약전에 수재된 일반시험법 중 하나인 용출시험은 경구고형제제에서 주성분의 용출을 시험하는 방법이다. 의약품의 경구투여 후 약물의 흡수는 제형으로부터의 약물 방출, 생리적 조건에서 약물의 용출 또는 가용화 및 장관 투과성에 의하여 영향을 받으므로 용출시험은 경구투여된 제제가 생체 내에서 어떻게 작용할 것인가를 추측 가능하게 한다. 용출시험을 수행할 때에는 약물의 용해도, 용출, 장관 투과성, 제형의 특성, 약물동태학적인 특징 및 생리학적인 인자를 고려함이 바람직하다. 일반적으로 용출시험은 생체내외 상관성 설정뿐만 아니라 제품 료트별 품질의

균일성, 생산 공정의 밸리데이션, 제품의 안정성, 제제 조성 및 처방 개발, 유효기간 중 품질의 적합성 여부 판단 등에 대한 유용한 정보를 제공하고, 의약품의 품질확보뿐만 아니라 제제학적인 면에서 처방 및 제조공정 등의 변동을 관리하기 위한 객관적이며 유효한 관리수단으로 활용되고 있다.<sup>1-6)</sup> 종래에는 고형제제의 품질평가에 대하여 유효성분의 확인, 순도, 함량 등의 화학시험 외에 경도, 질량편차, 붕해시험 등의 제제학적 시험이 품질시험의 주를 이루었으나 최근 생체이용률에 관심이 점차 높아지고 제제 기술의 발달로 처방과 제조공정 등의 변경이 빈번하게 이루어져 용출시험은 경구용 고형제제에서 점차 필수적인 시험항목으로 인식되고 있다. 또한 질병의 다양화와 현대 제약 산업기술의 발달에 따라 신약 및 신제형 의약품이 지속적으로 개발되고, 유통·취급되는 의약품에도 많은 변화가 이루어지고 있으며,

#본 논문에 관한 문의는 저자에게로  
(전화) 032-450-3251 (팩스) 032-429-3388  
(E-mail) dhcho5@korea.kr

과학기술의 발전과 국제화에 따라 새로운 품질평가 방법이 도입되면서 그 중요성이 더욱 부각되고 있는 시험이다. 그러나 현재 까지 허가(신고)된 의약품 중 많은 품목에서 용출규격이 설정되어 있지 않으며 「대한약전의 의약품 기준(Korean Pharmaceutical Codex, KPC)」에 수재된 의약품 중 용출규격 미설정 품목은 273 품목에 달한다.<sup>7)</sup> 따라서 국내유통 의약품의 품질관리 제고와 의약품 규격의 국제화를 위해 용출규격이 미설정된 품목에 대한 용출을 연구하여 규격을 새로 설정하는 것이 시급히 요구되고 있다.<sup>8)</sup> 이에 본 연구에서는 「대한약전의 의약품 기준」에 수재된 의약품 중 용출규격이 설정되지 않은 수산나프로닐 캡슐과 염산 트라마돌 캡슐을 선정하여 「경구용의약품의 용출 규격 설정 지침」<sup>9)</sup>을 기본으로 하여 용출시험을 실시하고, 용출시험 분석을 위한 새로운 HPLC 분석법을 검증시험을 통해 확립하였다. 시험 결과를 토대로 용출시험 규격을 예상해보았고 이를 실험실간 교차시험을 통해 검증하였다. 또한 동일 성분·함량의 국내유통 의약품 중에서 대조약 이외의 제품을 시험약으로 선정하여 확립된 용출시험방법으로 시험하여 예상 용출규격에 적용해보았다. 본 연구결과는 용출시험이 미설정된 제제의 용출규격 설정을 위한 기초자료로 활용되고, 국내 유통 의약품의 품질경쟁력을 높이는 데 기여할 것으로 사료된다.

## 실험방법

### 품목선정

「대한약전의 의약품 기준」에 수재된 의약품 중 용출규격이 미설정된 단일성분의 경구용 고형제제 의약품 중 수용성 제제인 수산나프로닐 캡슐과 염산트라마돌 캡슐을 선정한 후 국내 허가 현황을 검토하여 각각 대조약과 시험약을 선정하였다(Table I). 대조약이란 시험약의 비교대상이 되는 의약품으로서, 이미 제조(수입)품목 허가되어 안전성유효성이 확립되었거나 식품의약품안

Table I – List of reference and test drugs

Item	Product name	Sample name	Dosage form	Label amount
Nafronyl oxalate capsules	Reference A	A-1	Hard capsule	100 mg/cap.
		A-2		
		A-3		
	Test B	B		
Test C	C			
Tramadol hydrochloride capsules	Reference C	C-1	Hard capsule	50 mg/cap.
		C-2		
		C-3		
	Test D	D		
	Test E	E		
Test F	F			

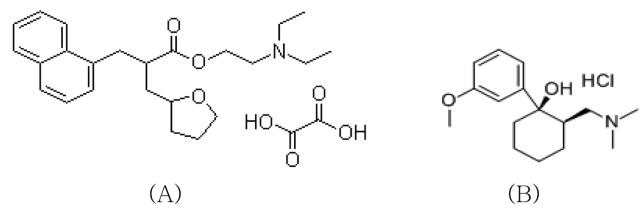


Fig. 1 – The chemical structures of nafronyl oxalate (A) and tramadol hydrochloride (B).

전청장이 대조약으로 타당성을 인정하여 공고한 품목(공고 제 2010-21호)을 말하며, 시험약이란 의약품동등성을 입증하기 위해 시행하는 생체내·외 시험의 대상이 되는 의약품으로서 대조약과 주성분, 함량 및 제형이 동일한 의약품을 말한다.<sup>10)</sup> 본 연구에서 대조약은 품목 당 세 개의 다른 제조번호를 가진 동일제품을, 시험약은 세 개의 제조회사에 대하여 각 한 개의 제품을 선정·구매할 계획이었으나 수산나프로닐 캡슐은 대조약 이외에 현재 유통되는 제품이 두 개 제품밖에 없어 시험약을 두 개로 선정하였다. 수산나프로닐 캡슐은 혈관확장제로 분류되어 뇌혈행 및 뇌영양장애에 의한 증상, 말초, 내이, 눈의 망막, 맥락막 혈행 및 영양장애 개선에 사용되고 있으며,<sup>11)</sup> 국내에는 경질캡슐 제형으로 제조·유통되고 있다. 또한 염산트라마돌 캡슐은 해열·진통·소염제로 분류되어 중증 및 중증도의 급만성 동통, 진단 및 수술 후 동통치료에 사용되고 있는 약물로<sup>12)</sup> 역시 경질캡슐 제형으로 제조·유통되고 있다. 각 성분의 구조식은 Fig. 1과 같다.

### 시약 및 기기

수산나프로닐 표준품은 한울제약(주), 염산트라마돌 표준품은 USP(U.S. Pharmacopeia)사에서 구입하여 사용하였으며, HPLC 분석용 메탄올은 J.T. BAKER사 HPLC 등급을 사용하였다. 이 외 염산과 염화나트륨은 덕산약품, 초산나트륨삼수화물은 KANTO CHEMICAL CO., INC.사에서 구입하여 사용하였다. 용출시험기는 DISTEK사(North Brunswick, NJ, USA) 4300 Dissolution system이 장착된 DISTEK EVOLUTION 6300을 사용하였고, HPLC는 Agilent Technologies사(Santa Clara, CA, USA) HP1200 serise를 사용하였다.

### 함량시험

수산나프로닐 캡슐 : 대조약 A-1, A-2, A-3 및 시험약 B, C에 대하여 「대한약전의 의약품 기준」 '수산나프로닐 캡슐' 정량법에 따라 시험하였다. 수산나프로닐 약 0.5 g에 해당하는 양을 달아 빙초산 50 mL를 넣어 녹인 후 지시약으로 염화메틸로자닐린 시액 1 방울을 넣은 후 0.1 M 과염소산으로 적정하였다(0.1 M 과염소산 1 mL=47.36 mg 수산나프로닐). 동일한 방법으로 공시험을 하여 보정하였다.

염산트라마돌 캡슐: 대조약 D-1, D-2, D-3 및 시험약 E, F, G

에 대하여 「대한약전의 의약품 기준」 '염산트라미돌 캡슐' 정량법에 따라 시험하였다. 염산트라미돌 약 50 mg에 해당하는 양을 정밀히 달아 초산나트륨용액(1→100) 5 ml 및 물 50 ml를 넣어 흔들어서 섞은 후 물로 100 ml가 되도록 하였다. 여액 5 ml를 취하고 물로 50 ml가 되도록 하여 검액으로 한다. 따로 염산트라미돌 표준품 약 50 mg으로 검액과 동일하게 조작한 후 자외가시부흡광도측정법에 따라 272 nm에서 흡광도를 측정하여 함량을 계산하였다.

### 용출시험

#### 예비시험

수산나프로닐 캡슐: 대조약 A-1에 대하여 대한약전 일반정보 「경구용의약품의 용출 규격 설정지침」에 따라 예비시험 조건 (Table II)을 설정하여 pH 1.2, pH 4.0, pH 6.8, 물을 시험액으로 하여 용출양상을 비교·검토하였다. 용출률은 각 시험액에서의 안정성, 특이성을 확인한 후 HPLC 법으로 분석하여 계산하였다. 또한 표준액은 각 시험액에 대하여 약 1~140 µg/ml 범위에서 5 지점의 농도를 선정하여 검량선을 작성하였고, 용출 후 검액은 0.45 µm 멤브레인필터로 여과 후 HPLC/DAD로 측정하였다.

염산트라미돌 캡슐: 대조약 D-1에 대하여 대한약전 일반정보 「경구용의약품의 용출 규격 설정지침」에 따라 예비시험 조건 (Table II)을 설정하여 pH 1.2, pH 4.0, pH 6.8, 물을 시험액으로 하여 용출양상을 비교·검토하였다. 용출률은 각 시험액에서의 안정성, 특이성을 확인한 후 HPLC 법으로 분석하여 계산하였다. 또한 표준액은 각 시험액에 대하여 약 5~70 µg/ml 범위에서 5 지점의 농도를 선정하여 검량선을 작성하였고, 용출 후 검액은 0.45 µm 멤브레인필터로 여과 후 HPLC/DAD로 측정하였다.

**Table II** – Conditions of preliminary dissolution test for nafronyl oxalate capsules

Apparatus	KP general tests, dissolution test apparatus II (Paddle, under sinker)
Dissolution medium	pH 1.2, pH 4.0, pH 6.8, Water
Medium volume	900 ml
Sampling time	5, 10, 15, 30, 45, 60, 90, 120 min
Temp.	37±0.5°C
Rotation speed	50 rpm, 75 rpm, 100 rpm

**Table III** – Conditions of preliminary dissolution test for tramadol hydrochloride capsules

Apparatus	KP general tests, dissolution test apparatus II (Paddle, under sinker)
Dissolution medium	pH 1.2, pH 4.0, pH 6.8, Water
Medium volume	900 ml
Sampling time	5, 10, 15, 30, 45, 60, 90, 120 min
Temp.	37±0.5°C
Rotation speed	50 rpm

**Table IV** – Conditions of dissolution test for nafronyl oxalate capsules

Apparatus	KP general tests, dissolution test apparatus II (Paddle, under sinker)
Dissolution medium	pH 6.8 buffer solution
Medium volume	900 ml
Sampling time	5, 10, 15, 30, 45, 60, 90, 120 min
Temp.	37±0.5°C
Rotation speed	100 rpm

**Table V** – Conditions of dissolution test for tramadol hydrochloride capsules

Apparatus	KP general tests, dissolution test apparatus II (Paddle, under sinker)
Dissolution medium	Water
Medium volume	900 ml
Sampling time	5, 10, 15, 30, 45, 60, 90, 120 min
Temp.	37±0.5°C
Rotation speed	50 rpm

### 본시험 및 실험실간 교차시험

예비시험 결과를 바탕으로 선정된 용출시험액 및 용출조건 (Table IV, Table V)으로 수산나프로닐 캡슐은 대조약 A-1, A-2, A-3에 대하여, 염산트라미돌 캡슐은 대조약 D-1, D-2, D-3에 대하여 한 품목당 검체 12개에 대하여 본시험 및 실험실간 교차시험(실험실 B)을 실시하였다.

### 시험약 용출시험

본시험 결과 및 실험실간 교차시험 결과를 바탕으로 설정된 용출 규격에 따라 시험약 한 제품 당 검체 6개에 대하여 용출시험을 실시하였다.

### 분석방법 밸리데이션

「대한약전의 의약품 기준」에 수재된 수산나프로닐 캡슐과 염산트라미돌 캡슐의 정량법은 각각 적정법 및 자외가시부흡광도 측정법으로 고시되어 있으나, 본 연구에서는 정확성과 신뢰성 향상을 위해 용출시험 분석방법을 HPLC/DAD를 적용하여 확립하였다. 수산나프로닐 분석의 경우 HPLC/FLD<sup>13-15)</sup>와 HPLC/UV<sup>11,16)</sup>로 연구가 많이 이루어져왔다. 또한 2009년 영국약전에도 '수산나프로닐'의 유연물질과 '수산나프로닐 캡슐'의 함량시험에 HPLC/UV법이 등재가 되었다. 이를 근거로 HPLC로 분리하여 FLD나 UV보다 특이성이 우수한 DAD를 검출기로 사용하여 분석하였다. 염산트라미돌 분석의 경우 HPLC/UV,<sup>17-19)</sup> HPLC/FLD,<sup>20,21)</sup> HPLC/DAD,<sup>22)</sup> GC/FID,<sup>23)</sup> LC-MS/MS<sup>12)</sup> 등 다양한 방법으로 분석되고 있으며, 현재 대한약전 9개정에는 '트라미돌 염산염' 유연물질 시험에 HPLC/UV법이 등재되어있다. 따라서 본 연구에서는 염산트라미돌 캡슐의 용출시험 분석을 위해 실험실에서 범용적으로 사용되며 특이성이 우수한 HPLC/DAD를 이

용하였다.

각 성분에 대한 본 분석조건에서의 특이성, 직선성, 정확성, 정밀성, 정량한계를 검토하여 새로운 HPLC 분석방법에 대한 검증을 하였다.<sup>24)</sup> 수산나프로닐의 분석은 이동상을 메탄올·테트라부틸암모늄황산염(pH 7.0)·아세트니트릴의 혼합액(6:15:79)으로 하여 Capcell Pak C18(250×4.6 mm, 5 μm)컬럼을 사용하여 283 nm에서 분석하였으며 주입량은 20 μl, 유속은 1 ml/min로 하였다. 또한, 염산트라마돌의 분석은 이동상을 물·트리플루오로아세트산혼합액(0.2→100)·아세트니트릴의 혼합액(705:295)으로 하여 270 nm에서 분석하였으며 컬럼과 시료주입량, 유속은 수산나프로닐과 동일하다.

#### 수산나프로닐 캡슐

수산나프로닐 약 200 μg/ml 농도의 표준용액 및 제제희석액을 상기의 분석방법으로 측정하여 얻은 크로마토그램 및 스펙트럼을 이용하여 주성분 피크의 간섭여부를 확인하여 특이성을 검토하였다. 직선성의 경우 약 1~140 μg/ml을 농도범위로 하여 전 과정을 3회 수행하여 각각 직선식을 구하고 각 직선식의 상관계수(R<sup>2</sup>)로부터 직선성을 평가하였다. 정확성의 경우 수산나프로닐 표준용액과 제제 희석액을 혼합하여 정확성시험용액 I, II, III(수산나프로닐로서 약 32, 65, 110 μg/ml 해당량)을 조제하여 분석하였고 분석법의 전 조작을 각 농도 당 3회씩 반복 측정한 결과로부터 회수율(%)을 계산하여 정확성을 평가하였다. 예상용출규격에 해당하는 농도로 정밀성시험용액을 조제하고 이 용액에 대하여 6회 반복 측정한 결과로부터 상대표준편차(%)를 계산하여 정밀성을 평가하였다. 또한 반응의 표준편차와 검량선의 기울기에 근거하는 방법에 따라 정량한계를 구하였다.

#### 염산트라마돌 캡슐

염산트라마돌 약 250 μg/ml 농도의 표준용액 및 제제희석액을 상기의 분석방법으로 측정하여 얻은 크로마토그램 및 스펙트럼을 이용하여 주성분 피크의 간섭여부를 확인하여 특이성을 검토하였다. 직선성의 경우 약 5~70 μg/ml을 농도범위로 하여 전 과정을 3회 수행하여 각각 직선식을 구하고 각 직선식의 상관계수(R<sup>2</sup>)로부터 직선성을 평가하였다. 정확성의 경우 염산트라마돌 표준용액과 제제 희석액을 혼합하여 정확성시험용액 I, II, III(염산트라마돌로서 약 17, 33, 56 μg/ml 해당량)을 조제하여 분석하였고 분석법의 전 조작을 각 농도 당 3회씩 반복 측정한 결과로부터 회수율(%)을 계산하여 정확성을 평가하였다. 예상용출규격에 해당하는 농도로 정밀성시험용액을 조제하고 이 용액에 대하여 6회 반복 측정한 결과로부터 상대표준편차(%)를 계산하여 정밀성을 평가하였다. 또한 반응의 표준편차와 검량선의 기울기에 근거하는 방법에 따라 정량한계를 구하였다.

## 실험결과 및 고찰

### 함량시험 결과

「경구용약품의 용출 규격 설정지침」에 의하면 용출규격 설정에 사용되는 품목은 약물의 표시량과 5% 이내 또는 대조약과 시험약의 함량차이가 5% 이내인 로트를 선정하도록 되어있다. 따라서 「대한약전의 의약품 기준」에 수제되어 있는 방법에 따라 수산나프로닐 캡슐과 염산트라마돌 캡슐에 대한 대조약, 시험약에 대한 함량시험을 실시하였다. 수산나프로닐 캡슐과 염산트라마돌 캡슐에 대한 함량기준은 각각 95.0~105.0%이며, 함량시험 결과 수산나프로닐 캡슐의 경우 대조약과 시험약에 대한 함량이 97.3~101.8%였으며 염산트라마돌 캡슐의 경우 100.0~103.6%로 모든 제품이 기준에 적합하였고 대조약과 시험약 사이의 함량차이도 5% 이내로 나타나 본 연구대상으로 적합하였다.

### 용출시험

#### 예비시험 결과

수산나프로닐 캡슐 - 대조약 A-1을 대상으로 Table II의 용출시험방법에 따라 회전속도 100 rpm에서 용출시험한 결과는 아래와 같다(Fig. 2).

대조약 A-1을 대상으로 네 가지 시험액에 대하여 회전속도를 50, 75, 100 rpm에서 용출시험을 수행하였다. 회전속도 50 rpm 조건에서는 용출 개시 후 90분이 경과할 때 90% 이상의 평균용출률을 나타내며 평형을 이루었다. 또한 회전속도 75 rpm 조건에서는 용출 개시 후 60분이 경과할 때 90% 이상의 평균용출률을 나타내며 평형을 이루었지만 시험액 사이의 변별력은 나타나지 않았다. 회전속도 100 rpm 조건에서 시험액 pH 1.2와 물에서는 여전히 60분이 경과하여 용출률이 평형을 이루었고 시험액 pH 4.0과 pH 6.8에서는 45분 후 평균용출률 90% 이상을 나타내며 평형상태에 도달하였다. 시험액 pH 4.0과 pH 6.8의 경우 용출이 본격적으로 진행되는 30분~60분에서의 평균용출률은 약 1~3% 이내로 근소한 차이를 보였지만, 해당시간에 대한 각 6개 검체간의 편차가 시험액 pH 4.0의 경우보다 pH 6.8일 때 현저

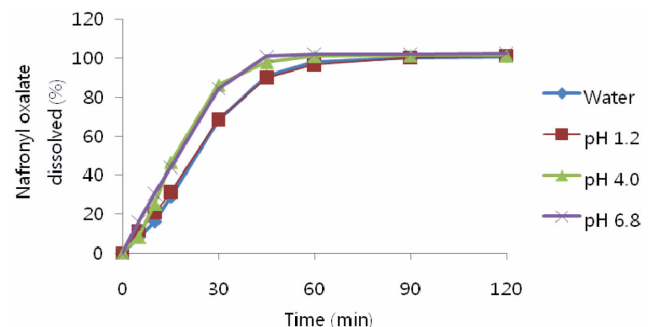


Fig. 2 - Dissolution profile of reference drug of nafronyl oxalate capsules A-1.

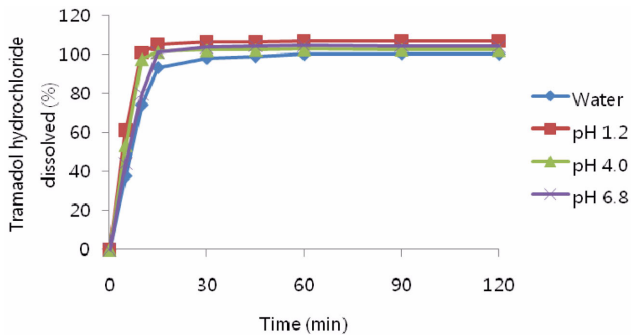


Fig. 3 – Dissolution profile of reference drug of tramadol hydrochloride capsules D-1.

히 낮아지는 것을 확인할 수 있었다. 이를 근거로 시험액 사이의 변별력, 용출률이 평형에 도달하는 시간, 용출률 및 편차 등을 고려하여 pH 6.8 용액을 시험액으로 선정하는 것이 적절하다고 판단되었다.

**염산트라미돌 캡슐** – 대조약 D-1을 대상으로 Table III의 용출 시험방법에 따라 예비시험한 결과를 Fig. 3에 나타내었다. 시험액에 따른 용출률을 검토해 본 결과 회전속도 50 rpm으로 용출할 때 네 가지 시험액에 대하여 15분 경과 후 용출률이 90% 이상을 나타내었고 30분이 경과되면 평형에 도달함을 알 수 있었다. 따라서 네 가지 시험액 중 사용하기 가장 편하며 환경친화적

이라는 장점이 있어 제제의 용출패턴에 영향을 주지 않는 경우에는 물을 시험액으로 가장 많이 사용하므로<sup>9)</sup> 염산트라미돌 캡슐의 용출 시험액으로서 적절할 것으로 판단하였다.

#### 본시험 및 실험실간 교차시험 결과

**수산나프로닐 캡슐** – 대조약 A-1, A-2, A-3을 대상으로 시험액을 물 900 ml로 하여 Table IV의 방법으로 용출시험 한 결과를 Fig. 4에 나타내었다. 용출개시 45분 후 대조약 세 로트에 대한 평균용출률은 각각  $98.7 \pm 5.7\%$ ,  $103.7 \pm 2.4\%$ ,  $100.2 \pm 4.1\%$ 로 전체에 대한 평균용출률은  $100.9 \pm 4.1\%$ 였다. 또한 실험실 B의 교차시험 결과 세 로트에 대한 평균용출률은 각각  $96.6 \pm 3.4\%$ ,  $101.8 \pm 3.4\%$ ,  $98.5 \pm 3.4\%$ 였다. 동일 대상품목에 대한 실험실간 교차시험결과와 각 개체 용출률 사이의 편차를 고려할 때 80%를 기준규격으로 설정하는 것이 타당하다고 사료된다. 또한 실험실 B와 교차시험을 진행한 결과 유사한 용출패턴을 나타내었다.

**염산트라미돌 캡슐** – 대조약 D-1, D-2, D-3을 대상으로 시험액을 물 900 ml, 회전속도를 50 rpm으로 하여 Table V의 방법으로 용출시험을 한 결과를 Fig. 5에 나타내었다. 용출개시 30분 후 대조약 세 로트에 대한 평균용출률은 각각  $97.5 \pm 1.5\%$ ,  $94.0 \pm 2.4\%$ ,  $99.3 \pm 2.4\%$ 였으며 전체에 대한 평균용출률은  $96.9 \pm 2.1\%$ 였다. 또한 실험실 B의 교차시험 결과 세 로트에 대한 평균용출률은 각각  $97.5 \pm 1.0\%$ ,  $98.4 \pm 1.3\%$ ,  $97.1 \pm 2.2\%$ 였다. 동일 대상

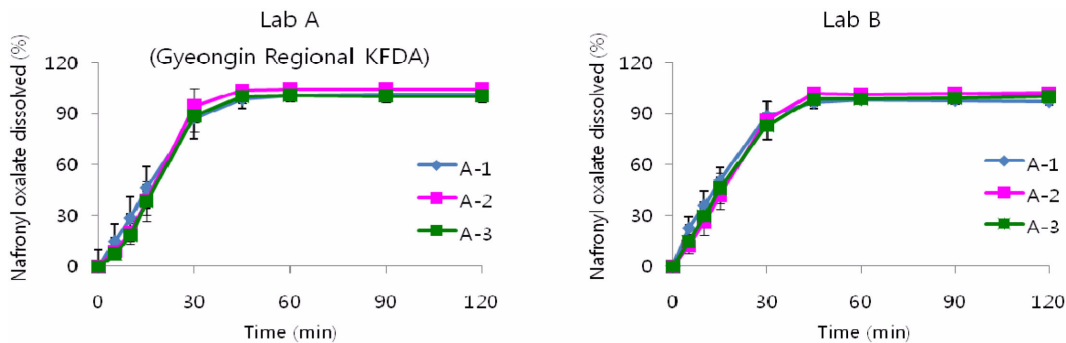


Fig. 4 – Dissolution profile in reference drugs of nafenyl oxalate capsules between Lab A and Lab B.

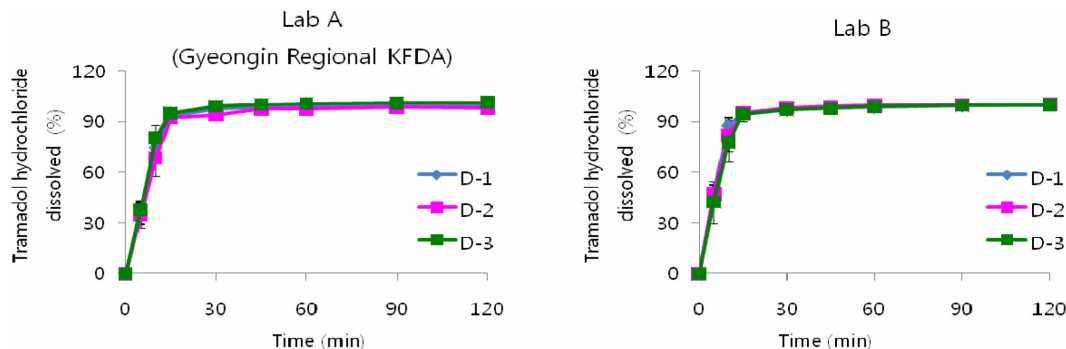


Fig. 5 – Dissolution profile in reference drugs of tramadol hydrochloride capsules between Lab A and Lab B.

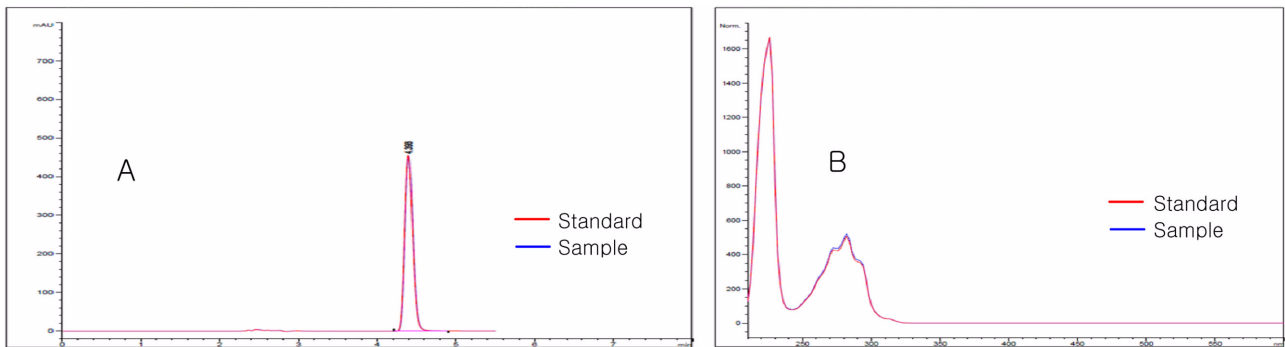


Fig. 6 – Chromatograms (A) and spectra (B) of nafronyl oxalate standard solution and commercial sample solution (about 200 µg/ml).

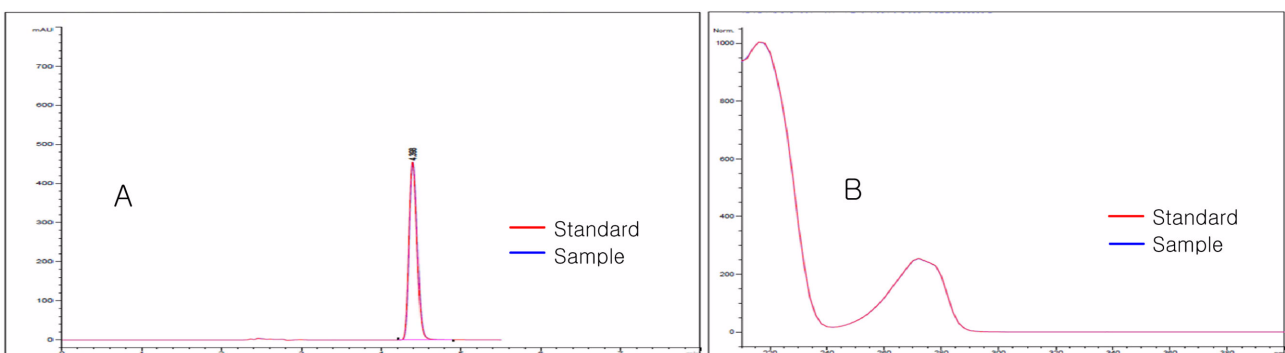


Fig. 7 – Chromatograms (A) and spectra (B) of tramadol hydrochloride standard solution and commercial sample solution (about 250 µg/ml).

품목에 대한 실험실간 교차시험결과와 각 개체 용출률 사이의 편차를 고려할 때 80%를 기준규격으로 설정하는 것이 타당하다고 판단되었다.

#### 시험약 용출시험 결과

현재 유통되고 있는 수산나프로닐 캡슐과 염산트라마돌 캡슐 중 대조약을 제외한 다른 품목을 구매하여 수산나프로닐 캡슐 시험약 B, C와 염산트라마돌 캡슐 시험약 E, F, G를 대상으로 분시험을 통한 예상 용출규격에 근거하여 용출시험을 진행하였다. 수산나프로닐 캡슐 시험약 B, C의 경우 45분에서 6개 검체 평균용출률은 예상 용출규격에 적합한 결과가 나왔다. 또한 염산트라마돌 캡슐 시험약 E, F, G 역시 30분에서 평균용출률이 모두 예상 용출규격 80%를 상회하는 결과를 나타내었다.

#### 용출시험 분석방법 밸리데이션 결과

특이성, 직선성, 정밀성, 정확성 항목에서 양호한 결과를 나타내었다. 특이성의 경우 각 표준용액과 제제회석액을 시험액에 용해하여 만든 검액을 HPLC/DAD로 측정하여 크로마토그램을 비교하였다. 수산나프로닐의 경우 수산나프로닐 캡슐과 염산트라마돌 캡슐 모두 검액 중 주성분의 피크에서 간섭인자가 없음을 확인하였다(Fig. 6, 7). 직선성의 경우 수산나프로닐 캡슐은 약

1.0~141.0 µg/ml 농도범위에서 3회 평균 기울기는 15.47, Y절편은 -2.25, 상관계수는 0.9999이었다. 염산트라마돌 캡슐은 5.0~70.0 µg/ml 농도범위에서 3회 평균 기울기는 6.56, Y절편은 -0.57, 상관계수는 0.9999로 양호한 결과를 보였다. 용출률을 나타내는 가장 낮은 농도를 포함하여 용출률 120% 이상의 농도까지를 직선성의 범위로 설정하였으므로 직선성을 검증하는 농도범위가 다소 넓은 경향이 있지만 두 성분 모두 양호한 직선성을 보였다. 정확성은 저, 중, 고농도에서 각 3회 시험을 한 결과 수산나프로닐은 32, 65, 110 µg/ml에서 평균 회수율로서 99.7%를, 염산트라마돌은 17, 33, 56 µg/ml에서 평균 회수율 98.7%를 나타내었다. 정밀성은 예상 용출규격에 해당하는 농도로 수산나프로닐은 약 88 µg/ml, 염산트라마돌은 약 43 µg/ml의 용액을 6회 반복 측정하여 상대표준편차를 계산한 결과 각각 0.1%, 0.2%로서 기준인 98.0~102.0%에 적합하였다. 본 분석조건에서 수산나프로닐과 염산트라마돌의 정량한계는 각각 1.2 µg/ml, 2.0 µg/ml로 계산되었다.

## 결론

수산나프로닐 캡슐 및 염산트라마돌 캡슐의 용출시험조건 설정을 위해 각각 대조약과 시험약을 선정하여 「경구용약품의

용출 규격 설정 지침」에 따라 각 용출액(물, pH 1.2, pH 4.0, pH 6.8)에 대한 용출 패턴을 확인하기 위해 예비시험을 수행하였다. 예비시험 결과를 바탕으로 용출 시험액 및 패들 회전속도를 선정하여 본 시험을 수행한 결과 용출규격을 설정할 수 있는 자료를 확보하였다. 또한, 시험액 중 수산나프로닐 및 염산트라미돌 성분의 분석을 위해 용출시험에 적합한 HPLC분석법을 확립하였고, 타당성을 확인하기 위해 대한약전 「의약품등 분석법의 밸리데이션에 대한 지침」에 따라 특이성, 직선성, 정확성, 정밀성을 확인하였다. 본시험 및 실험실간 교차시험 결과 각 용출 시험 규격을 수산나프로닐 캡슐은 용출개시 후 45분에서 80% 이상으로, 염산트라미돌 캡슐은 용출개시 후 30분에서 80% 이상으로 설정함이 타당하다고 사료된다. 또한 이들 각 품목의 시험약에 대해 용출시험을 수행하여 예상 용출규격에 근거하여 적합여부를 판정한 결과 모두 적합하였다. 본 연구에서 제안하는 용출규격은 「대한약전의 의약품 기준」 개정 시 기초자료로 활용가능하며, 국내 유통의약품의 품질 향상 및 의약품 규격의 국제화에도 부합할 수 있을 것으로 기대된다.

### 감사의 말씀

본 연구는 식품의약품안전청의 자체연구개발사업(10171의약안 213)으로 수행하였으며, 연구수행에 도움을 주신 식품의약품안전청 약효동등성과 송영미 연구관님, 조선대학교 최후균 교수님, 이화여자대학교 사흥기 교수님과 표준품을 제공해주신 한올제약(주)께 감사드립니다.

### 참고문헌

- 1) FDA, Center for Drug Evaluation and Research, Guidance for Industry-Extended release oral dosage forms : development, evaluation and application of in vitro/in vivo correlation, September (1997).
- 2) 식품의약품안전청 용역연구개발사업 : 비교용출시험과 용출규격의 상관성 연구, 사흥기 (2004).
- 3) 식품의약품안전청 용역연구개발사업 : 의약품의 제제동등성평가 (II)-경구용 제제의 제제동등성 평가, 사흥기 (2003).
- 4) 식품의약품안전청 용역연구개발사업 : 의약품의 제제동등성평가 (III)-경구용 제제의 제제동등성 평가, 사흥기 (2004).
- 5) 식품의약품안전청 연구개발사업 : 의약품 규격의 국제화사업(I), 박상애, 장수현, 정혜운, 장성재, 강신정, 장승엽, 최보경, 윤미옥, 최돈웅, 김영임, 최현철, 김호정, 김미정, 김희성, 민추익, 백경민 (2003).
- 6) Ansel, H., Allen, Jr. L. and Popovich, N. : Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery systems (7<sup>th</sup> ed.), Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore (1999).
- 7) 식품의약품안전청 통계연보 (2005).

- 8) Food and Drug Administration : Guidance for Industry. Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms. US department of health and human services/Food and drug administration/Center for drug evaluation and research, Rockville MD (1997).
- 9) 식품의약품안전청 : 경구용의약품의 용출 규격 설정 지침. 대한약전 제 9개정 (2007).
- 10) 의약품동등성시험기준, 식품의약품안전청 고시 제2010-88호 (2010.12.3).
- 11) Brodie, R. R., Chasseaud, L. F. and Taylor, T. : Determination of naftidrofuryl in the plasma of humans by high-performance liquid chromatography. *J. Chromatogr.* **164**, 534 (1979).
- 12) Patel, B. N., Sharma, N., Sanyal, M. and Shrivastav, P. S. : An accurate, rapid and sensitive determination of tramadol and its active metabolite *O*-desmethyltramadol in human plasma by LC-MS/MS. *J. Pharm. Biomed. Anal.* **49**, 354 (2009).
- 13) Walmsley, L. M., Wilkinson, P. A., Brodie, R. R. and Chasseaud, L. F. : Determination of naftidrofuryl in human plasma by high performance liquid chromatography with fluorescence detection. *J. Chromatogr.* **338**, 433 (1985).
- 14) Waaler, P. J. and Mueller, B. W. : Solid-phase extraction of naftidrofuryl from human plasma for high-performance liquid chromatography analysis. *Int. J. Pharm.* **87**, 223 (1992).
- 15) Beyer, K. H. and Hildebrand, M. : Naftidrofuryl (Dusodril). Possible uses of gas chromatography and high-pressure liquid chromatography for analysis. *Deutsche Apotheker Zeitung* **122**, 1709 (1982).
- 16) Garrett, E. R. and Barhaiya, R. : Prediction of stability in pharmaceutical preparations. XVIII: Application of high-pressure liquid chromatographic assays to study of natronyl stability and bioanalysis. *J. Pharm. Sci.* **70**, 39 (1981).
- 17) Gan, S. H., Ismail, R., Adnan, W. A. W. and Wan, Z. : Method development and validation of a high-performance liquid chromatographic method for tramadol in human plasma using liquid-liquid extraction. *J. Chromatogr. B* **772**, 123 (2002).
- 18) Zaghoul, I. Y. and Radwan, M. A. : High performance liquid chromatographic determination of tramadol in pharmaceutical dosage forms. *J. Liq. Chrom. Rel. Technol.* **20**, 779 (1997).
- 19) Gan, S. H. and Ismail, R. : Validation of a high-performance liquid chromatography method for tramadol and *O*-desmethyl-tramadol in human plasma using solid-phase extraction. *J. Chromatogr. B* **759**, 325 (2001).
- 20) Overbeck, P. and Blaschke, G. : Direct determination of tramadol glucuronides in human urine by high-performance liquid chromatography with fluorescence detection. *J. Chromatogr. B* **732**, 185 (1999).
- 21) Yeh, G. C., Sheu, M. T., Yen, C. L., Wang, Y. W., Liu, C. H. and Ho, H. O. : High-performance liquid chromatographic method for determination of tramadol in human plasma. *J. Chromatogr.*

- B* **723**, 247 (1999).
- 22) Kucuk, A., Kadioglu, Y. and Celebi, F. : Investigation of the pharmacokinetics and determination of tramadol in rabbit plasma by a high-performance liquid chromatography-diode array detector method using liquid-liquid extraction. *J. Chromatogr. B* **816**, 203 (2005).
- 23) Ho, S. T., Wang, J., Liaw, W. J., Ho, C. M. and Li, J. H. : Determination of tramadol by capillary gas chromatography with flame ionization detection application to human. *J. Chromatogr. B* **736**, 89 (1999).
- 24) 식품의약품안전청 : 의약품등 분석법의 밸리데이션에 대한 지침. 대한약전 제 9개정 (2007).