

醫藥品の 品質管理와 安定性

保健研究院 分析 1課長 李 圭 松

緒 論

醫藥品을 評價하는 手段으로 지금까지는 전통적인 試驗方法이 使用되어 왔으나 藥劑劑形의 in vivo 特性指向으로의 研究結果는 製品の variability가 과거의 전통적인 試驗法(公定 書수제 방법)으로는 적절히 관리될 수 없음을 보여주고 있다.

重量편차의 우수성과 含量的 우수성이 정비례적 관계로 成立한다는 가정이 확고하지 못 한점, 少量의 藥品이 多量의 賦形劑에 完全히 均一하게 混合될 수 없다는 點, 混合의 特生 은 打錠時 條件에 따라 수시로 變化할 수 있다는 點, 每錠의 含量편차는 重量편차보다 더크 다는 事實등이 연구결과에 의해 밝혀지고 있는데 이러한 觀察의 結果가 U.S.P. 나 N.F. 에 單一錠의 含量均一試驗을 규제하게된 이유이다.

所謂 含量이 균일한 固形제제의 제품을 얻기 위한 수단으로 등장한 것이 바로 content uniformity시험이며 最近에 이에 對한 관심이 高潮되고 있다.

現在 J.P. 나 K.P. 에서는 전 수제품에 대해 sampling size를 20개 혹은 그 이상으로 하 여 平均重量을 구한다음 一定該當量을 取해 시험하는 전통적인 시험방법만이 규제되어 있 고 重量편차 시험도 첨가되고 있다.

제제의 種類에 따라 市販品中에는 藥品各條의 規格에는 적합한 제품일지라도 unit dose 로 투여하는 경우 生體內 효과에 왕왕 많은 차이點을 일으켜 치료효과에 影響을 미치는 제 품이 생산될 수 있으며 實際로 生産되고 있는바 이러한 現象은 主成分의 量이 比較的 少 量의 단일투여로 藥効로 期待하는 劑제(정제, 錠劑 등 固形제제)의 主成分의 均一性이 문제 가 되고 있고 또한 그 均一性은 안전역 $\frac{LD50}{ED50}$ 이 좁은 的약품에 있어서는 더욱 더 큰 重要성을 가지고 있지만 전통적인 시험방법이 적용되고 있는 的약품 製藥업소나 검정 기 관의 실험실에서 고형제제의 各개 含量의 편차가 적합판정의 기준이 되고 있지 않는 現 狀態에서는 속수무책인 것이다. 그러므로 不均一성을 最小限으로 하기 위한 수단으로 登場 한 content uniformity시험은 U.S.P. XVIII과 N.F. XIII에 채택, 규제되고 있으며 INAH

정, Phenobarbital정 등에 적용되고 있어 우리나라에서도 어느 時點에서는 이의 規定을 設定하여 해당제제에 대하여 적용시켜야 할 것이며 醫藥品제조업소에서도 自家제품生産에 있어서 우수제품의 生産能力, 品質관리 程度등을 評價하는 수단이 될 것으로 思料되어 이를 위한 基礎資料 획득을 위해 市販品에 대하여 시험한 결과 다음과 같은 結果를 얻었다.

試 驗

1. 시험대상품목

基礎資料를 얻는데 主眼點을 두었으므로 시험방법이 比較的 간편한 INAH정, PAS-Ca정 및 Prednisolone 정을 各品目別로 5개회사 제품을 선택하여 각 회사의 제품을 10정씩 取해 各錠의 含量을 求했다.

2. 시험방법

K.P. II의 해당各條의 시험방법을 準用했다.

結果 및 考察

1. INAH錠(100mg/Tab)

Table 1은 5개 회사의 INAH錠含量을 나타내고 있다.

Table 1. INAH의 含量

회 사	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	평 균	최 대	최 소
A	108.0	105.8	106.5	96.2	103.6	106.5	101.4	108.7	102.8	105.8	104.5	108.0	96.2
B	102.7	102.0	95.4	96.9	100.5	91.8	100.5	100.5	99.1	101.0	99.0	102.7	91.8
C	104.1	108.6	107.5	102.9	106.4	105.2	106.4	102.9	106.4	192.9	105.3	108.6	102.9
D	102.7	92.5	102.0	98.4	100.5	101.3	99.8	96.2	99.8	107.2	100.0	107.2	92.5
E	105.0	104.4	103.8	109.8	103.8	115.2	103.2	104.2	104.2	106.2	106.0	115.2	103.2

$$L=115.2 \quad S=91.8$$

data의 전체 범위 R은

$$R=L-S=115.2-91.8=23.4$$

data가 50개이므로 급의 수를 6으로 하면

$$\text{급의 폭 } R = \frac{23.4}{6} \approx 4$$

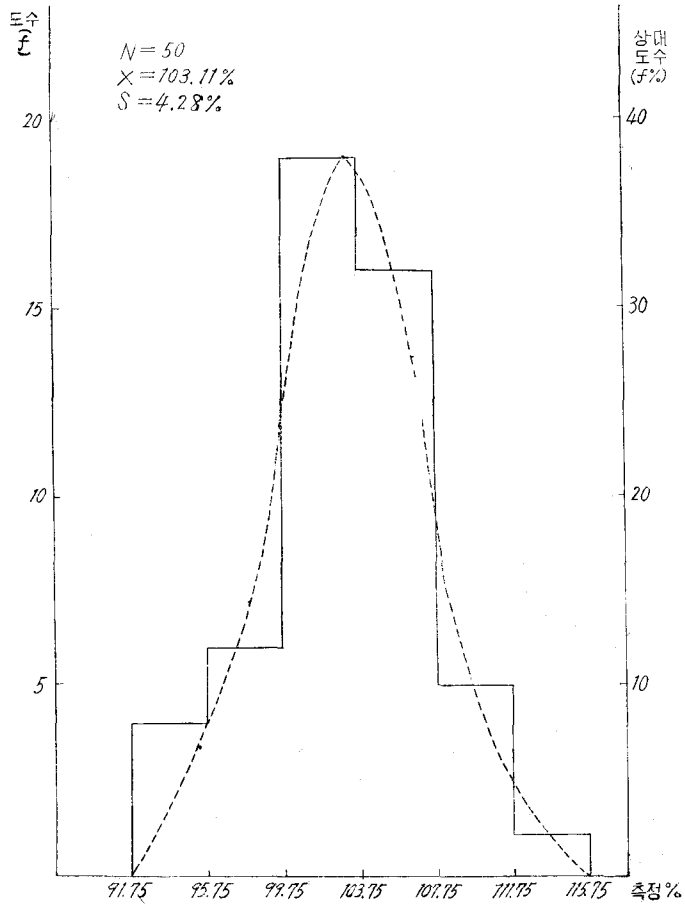
상기의 Table 1의 data를 가지고 도수분포표를 작성하여 Table 2에 표시했다.

상기 Table 2의 도수분포표에 따라 평균치 및 표준편차를 구해본 결과 평균치(\bar{x})는

Table 2. 度數分布表

급 번호	급 의 한 계	중앙(급중심)	도 수 check	도 수(f)	u	fu	fu ²
1	91.75~95.75	93.75	ㄱ	3	-2	-6	12
2	95.75~99.75	97.75	正	6	-1	-9	6
3	99.75~103.75	$x_0=101.75$	正正正	19	0	(-12)	(18)
4	103.75~107.75	105.75	正正正	16	1	16	16
5	107.75~111.75	109.75	正	5	2	10	20
6	111.75~115.75	113.75	一	1	3	3	9
計				$\Sigma f=50$	$\Sigma f=50$	29 -12 17	45 18 63
평 균	K=4	$x_0=101.75$				$\frac{\Sigma fu}{\Sigma f}=0.34$	$\frac{\Sigma fu^2}{\Sigma f}=1.26$

Fig. 1. INAH錠에 있어서 각 錠의 함량에 대한 히스토그램



103.11%, 표준편차 S는 4.28%였다.

$$\text{평균치}(\bar{x}) = x_0 + K \frac{\sum fu}{\sum f}$$

$$\bar{x} = 101.75 + 4 \times 0.34 = 103.11(\%)$$

$$\text{平方和}(S) = \left\{ \sum fu^2 - \frac{(\sum fu)^2}{\sum f} \right\} K^2 \quad S = \left\{ 63 - \frac{(17)^2}{50} \right\} \times 4^2 = 915.52$$

$$\text{표준편차}(S) = \sqrt{\frac{S}{\sum f}} \quad S = \sqrt{\frac{915.52}{50}} = 4.28(\%)$$

Table 2에 따른 히스토그램은 Fig. 1에 표시되어 있다.

INAH錠의 K. P. II 함량기준은 95~105%이고 따라서 Table 1에서 이 함량기준을 벗어난 것은 18개이므로 평균불량율과 표준편차는 다음과 같다.

$$\text{평균불량율}(\bar{P}) = \frac{\text{불량품 합계}}{\text{총검사 개수}} = \frac{18}{50} = 0.36(36\%)$$

$$\text{표준편차}(S) = \sqrt{\frac{\bar{P}(1-\bar{P})}{n}} = \sqrt{\frac{0.36(1-0.36)}{50}} = 0.068\%$$

또한 Fig. 2는 content uniformity 각 불량품들의 분포상태를 나타내고 있으며 일반적으로 INAH錠의 경우 함량초과 불량품들이 함량부족 불량품보다 많은 경향을 나타내고 있다.

Fig. 2. INAH錠中 content uniformity 불량품의 분포상태

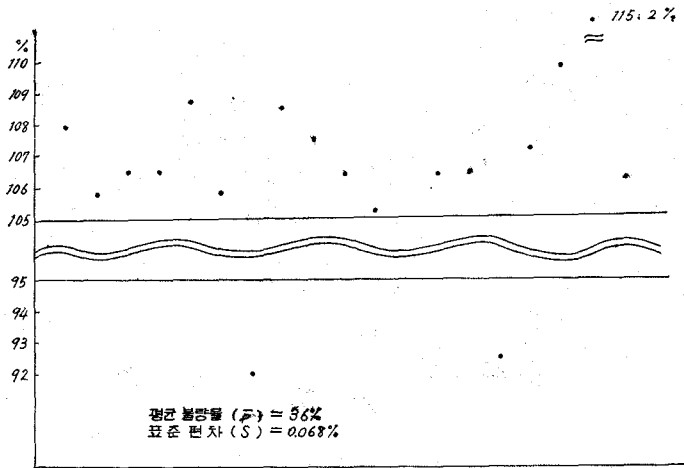


Table 1에서 볼때 A, B 및 D회사의 INAH정은 10정의 평균치가 합격범위(95~105%)에 들어가나 C 및 E회사의 제품은 평균치가 부적합품으로 나타나 있어 이들 적합품 및 부적합품에 있어서 각정의 불량율(95~105%를 벗어난 것)을 구해보면 다음 Table 3과 같다.

$$\text{전체의 불량율} P = \frac{18}{50} = 0.36$$

$$U_0 = \frac{\frac{r_x}{n_x} - \frac{r_y}{n_y}}{\sqrt{P(1-P) \left(\frac{1}{n_x} + \frac{1}{n_y} \right)}} = \frac{\frac{9}{20} - \frac{9}{30}}{\sqrt{0.36(1-0.36) \left(\frac{1}{20} + \frac{1}{30} \right)}} = 1.08 < 1.96$$

Table 3. 적합품 및 부적합품에 있어서의 불량률

	시 료 개 수 (n)	불 량 개 수 (r)	불 량 율 (p)
부 적 합 품 (x)	20	9	0.45
적 합 품 (y)	30	9	0.3

L=105.4 S=93.5

그러므로 유의 수준 95%에서 적합품의 content uniformity 불량률과 부적합품의 불량률과는 유의성이 없음을 보여 주고 있다.

즉 여러정의 함량의 평균이 함량기준에 적합한 적합품이라고 해서 각정의 함량편차가 적고, 평균함량치가 부적합품이라고 해서 각정의 함량편차가 크다고는 말 할 수 없음을 나타내 주고 있는 것이다.

또한 함량기준을 93~107%(U. S. P. XVIII INAH정의 함량기준)로 할때 content uniformity 평균불량율은 18%로서 함량기준을 95~105%로 할때 보다 평균불량율이 반으로 줄어 들었으며 함량기준을 90~110%로 할때는 2%로 줄어 들었다.

2. PAS-Ca錠(500mg/tab)

5개 회사의 PAS-Ca정을 구입하여 각회사 별로 각 10정의 함량을 구한것이 Table 4에 표시되어 있다.

Table 4. PAS-Ca정의 함량

회사	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	평 균	최 대	최 소
											%	%	%
A	97.2	99.0	99.8	101.7	97.2	97.2	97.2	99.3	101.2	98.5	98.8	101.7	97.2
B	99.8	98.3	93.5	99.2	101.3	103.4	102.4	98.2	99.2	95.8	99.1	103.4	93.5
C	98.4	99.5	102.0	100.6	104.2	97.3	96.2	97.5	96.8	103.2	99.6	104.2	96.2
D	101.3	102.4	100.7	96.5	102.5	98.2	105.4	97.8	99.3	101.2	100.5	105.4	96.5
E	99.2	97.8	101.2	99.4	98.3	98.2	99.2	96.3	95.3	97.2	98.2	101.2	95.3

$R = \frac{11.9}{6} \approx 2$

L=105.4 S=93.5

상기 Table 4에 의한 도수분포표는 Table 5에 표시되어 있다.

평균치(\bar{X})=99.1%

표준편차(S)=2.44%

Table 5에 따른 PAS-Ca 각정의 함량에 대한 히스토그램은 Fig. 3에 표시되어 있다.

PAS-Ca정의 함량기준을 95~105%로 할때 2개가 기준치에서 벗어나므로 content uniformity의 평균불량율은 다음과 같다.

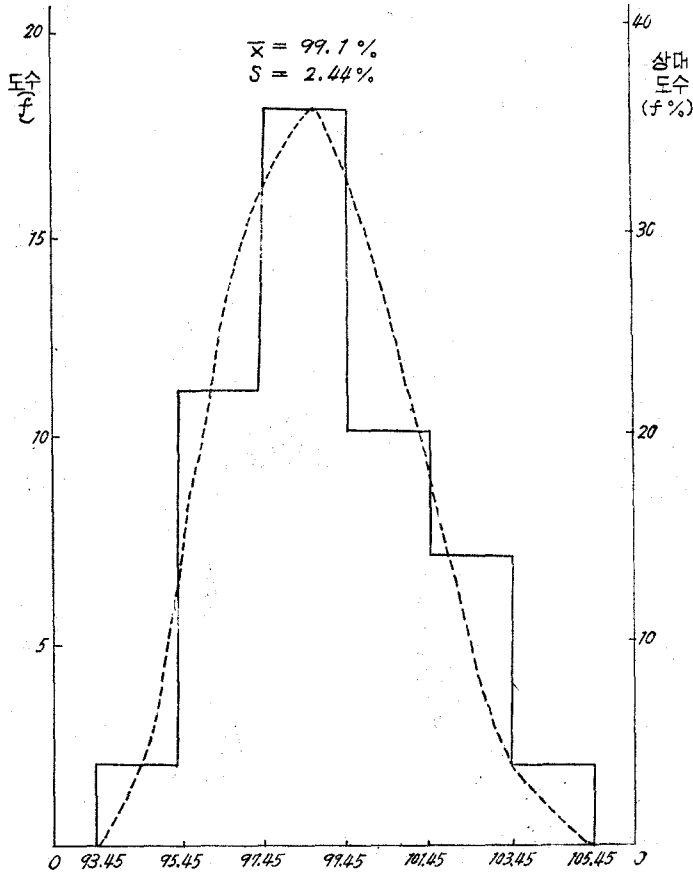
평균불량율(P) = $\frac{2}{50} = 0.04(4\%)$.

표준편차(S)=0.027%

Table 5. PAS-Ca정 함량의 도수분포표

급 번호	급의 한계	중앙(급중심)	도수(f)	u	fu	fu ²
1	93.45~95.45	94.45	2	-2	-4	8
2	95.45~97.45	96.45	11	-1	-11	11
3	97.45~99.45	$x_0=98.45$	18	0	(-15)	(19)
4	99.45~101.45	100.45	10	1	10	10
5	101.45~103.45	102.45	7	2	14	28
6	103.45~105.45	104.45	2	3	6	18
計			$\Sigma f=50$		30 -15 1.5	56 +19 7.5
	$K=2$				$\frac{\Sigma fu}{\Sigma f}=0.3$	$\frac{\Sigma fu^2}{\Sigma f}=1.5$

Fig. 3. PAS-Ca각정의 함량에 대한 히스토그램



앞의 INAH錠에 있어서의 각 정의 content uniformity 평균불량율과 PAS-Ca정에 있어서의 불량율과는 유의 수준 95%에서 유의성이 있었다. 즉 처방량중 주성분의 양이 많은 것과 적은 것은 각 정의 함량의 균일성에 커다란 차이가 나타남을 보여 처방량중 주성분의 양이 적은 것은 content uniformity 시험의 필요성이 강조되었다.

3. Prednisolone tablet(mg/tab)

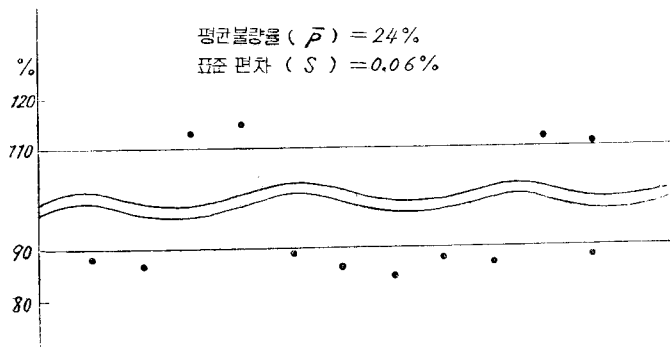
5개 회사의 Prednisolone정을 구입하여 각 회사별로 10정의 함량을 구한 결과가 Table 6에 표시되어 있다.

Table 6. Prednisolone정의 함량

회사	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	평	최	최
											균	대	소
											%	%	%
A	96.2	92.4	93.8	102.4	89.2	86.5	113.5	144.4	97.4	102.2	98.8	114.4	86.5
B	94.2	91.5	98.2	106.7	94.2	106.3	97.3	95.7	89.2	99.2	97.3	106.7	89.2
C	86.8	91.4	84.5	93.5	101.2	102.1	88.4	87.5	91.4	93.2	92.0	102.1	84.5
D	91.7	105.5	96.5	103.2	98.8	104.2	112.1	95.2	98.2	103.2	100.1	112.1	91.7
E	98.5	104.2	88.2	97.2	95.4	99.4	105.2	93.5	111.4	96.2	99.0	111.4	88.5
평균(\bar{x})					96.0%								
표준편차(S)					7.11%								

함량기준 90~110%를 벗어난 것들의 분포상태는 Fig. 4에 나타나 있다.

Fig. 4. Prednisolone정의 content uniformity 불량품들의 분포상태



상기 INAH정, PAS-Ca정 및 Prednisolone정에 있어서의 표준편차는 주성분의 양과 관계지어 볼때 PAS-Ca정(500mg/tab)은 2.44%, INAH정(100mg/Tab)은 4.28%, Prednisolone정(5mg/tab)은 7.11%로서 주성분의 양이 적을수록 표준편차는 반비례적으로 커져감을 볼 수 있다.

結 論

상기 실험결과를 종합해 보면 불균일문제가 대두되므로 처방량중 주성분의 양이 적거나 또는 약리작용이 強烈하여 안전역 $\frac{LD50}{ED50}$ 이 좁은 의약품에 대해서는 content uniformity 시험의 적용이 시급한 문제가 되고 있으며 이 시험을 적용할 경우 현재 공정서에 수록되어 있는 당해 품목의 형량기준에 대한 재조정이 불가피할 것으로 사료된다.

- 1) 最少限의 samping수가 10개이므로 시험회수가 많게되어 어려운 現水準의 실험실여건, 시간, 人力등의 문제가 따른다.
- 2) 상기 1)의 해결책으로 分析의 自動化가 대두된다.
- 3) 自動化에 따른 시험법상의 問題가 提起된다.

參 考 文 獻

- 1) U.S.P. XVIII
- 2) N.F. XIII
- 3) K.P. II
- 4) J. Pharm. Sci. 58, 381(1969)
- 5) J. Pharm. Sci. 59, 1324(1970)
- 6) 藥劑學 제31권
- 7) J. Pharm. Pharmacol, 21, 678(1969)