약 제 학 회 지
J. Korean Pharm. Sci.
6 (2) 58~68 (1976)

醫藥品의 Content Uniformity에 關한 硏究

Phenformin hydrochloride錠 및 Chlorpheniramine maleate錠의 Content Uniformity에 關하여

白 景 子·龍 在 益

淑明女子大學校 藥學大學

Studies on the Content Uniformity of Pharmaceuticals

On the Content Uniformity of Phenformin Hydrochloride and Chlorpheniramine Maleate Tablets

Kyung Ja Baek and Jae Ick Yong*

(Received April 14, 1976)

120 tablets of 25mg phenformin hydrochloride tablet and 4mg chlorpheniramine maleate tablet, respectively, were assayed and analyzed to obtain basic data on the content uniformity of domestic pharmaceuticals.

All of the tablets of phenformin hydrochloride and that of chlorpheniramine maleate were met the requirements of the test for weight variation and content but no regularity was found in the content unformity specifications.

In case of chlorpheniramine maleate tablets, standard deviation of active ingredient content of B maker was 4.1% and that of C maker 7.1%.

緖 論

醫藥品의 安全性과 有効性을 保障하고 그 品質을 評價하는 手段으로 지금까지는 傳統的인 試驗法으로 原料藥品에 대한 嚴格한 規格(確認, 含量, 純度등)과 完製品에 대한 主成分의

* College of Pharmacy, Sookmyung Women's University

含量試驗, 重量偏差試驗, 錠劑 및 캅셀劑에 대한 崩解度試驗등을 採擇하여 各國 公定書에 이에 대한 基準 및 試驗方法을 設定 施行하여 왔다.

그러나 最近 藥劑劑型의 均一性에 대한 硏究結果에 의하면 從來公定書의 醫藥品의 定量試驗에 適合하고 重量偏差試驗에 適合한 醫藥品일지라도 個個의 服用單位當 主成分의 含量이 均一하지 않다는 것을 알게 되었으며 이 服用單位當 主成分의 含量 均一性을 最少限으로 保障하기 위하여 1960年 FDA의 Wiley[1]가 content uniformity試驗을 提案한 이후 USP XVII[2] 및 NFX II[3]에 처음으로 content uniformity試驗을 採擇하게 된 것이다.

더욱이 主成分의 含量이 比較的 少量인 藥劑로서 安全域이 좁은 醫藥品에 있어서는 content uniformity試驗의 必要性이 强調되며 USP 및 NF에서는 一般的으로 主成分의 含量이 50mg이하인 固型藥劑에 대하여 이 試驗을 規定하고 있다.

Content uniformity試驗의 必要性은 重量偏差의 優秀性이 含量偏差의 優秀性과 正比例的으로 成立한다는 假定이 確固하지 못한점, 少量의 藥品이 多量의 賦形劑에 均一하게 混合되기 어렵다는 點, 每錠의 含量偏差는 重量偏差보다 더 크다는 點등에 들 수 었다.

Hersey等은[4] multicomponent powder mixture에서의 particle size, 混合時間, 混合程度의 相關關係를 硏究하여 均一性과 mixing index와의 關係를 數學的으로 誘導하였으며 Samyn等은[5] aspirin과 lactose와의 混合程度를 混合工程上 여러 條件에 따라 比較觀察한 바 있다.

李等은[6] INAH錠, PAS-Ca錠, prednisolone錠의 content uniformity에 對하여 報告한 바 있다.

또한 醫藥品의 均一性은 WHO에 依해 勸奬되고 있고 最近 우리나라의 製造業所에서 關心을 가지게 된 GMP에서도 强調되고 있는 點에 비추어 製造業所의 優秀 醫藥品 生產能力, 品質管理程度등을 評價하는 手段이 될 것으로 思慮되어 그 一環策으로 同試驗을 規定하고 있는 USP XIX[7] 및 NFXIV[8]에 收載된 品目을 調査하고 國內 市販錠劑 一部를 對象으로 試驗하여 그 結果 X-R control chart[9,10]를 作成, 이를 通해 解釋하여 多少의 知見을 얻었기에 報告하는 바이다.

實 驗

實驗材料—phenformin hydrochloride錠(25mg/tab. 市販品, A), phenformin hydrochloride錠(50mg/tab. 市販品, A), chlorpheniramine maleate錠(4mg/tab. 市販品, B), chlorpheniramine maleate錠(4mg/tab. 市販品, C), ethyl ether(和光, 特級), sulfuric acid(和光, 特級), sodium hyproxide(和光, 特級)

機器—Spectrophotometer(Hitachi-Perkin Elmer), chemical balance(Mettler H35)

實驗方法—試料는 每回 20錠을 採取, 그 中에서 4錠을 取하여 一組로 하고 15組에 對하여

實驗하였다.

試料主成分의 含量測定—phenformin hydrochloride錠 및 chlorpheniramine maleate 錠의 含量測定은 USP XIX의 方法에 依하였다.

結果 및 考察

USP XVIII, XIX 및 NF XII, XIV의 content uniformity 試驗 適用品目調査—Content uniformity 試驗規定은 이미 USP XVII 및 NF XII에서 最初로 各各 6品目의 錠劑에 對하여 適用하였으며 U.S.P XVIII[10]에서는 錠劑 74品目, 캅셀劑 8品目, NF XIII[11]에서는 錠劑 126品目, 캅셀劑 17品目에 대하여 content uniformity試驗을 適用하였으며 단일 lot內에서의 安全하고도 有效한 藥品의 生産供給을 保障키 위한 보다 積極的인 方法으로 USP XIX 및 NF XIV에서는 그 適用對象品目을 錠劑 캅셀劑 뿐만 아니라 冷凍乾燥의 賦形劑를 含有하는 sterile solid, sterile suspension까지 擴大했다

著者가 調査 檢討한 結果는 Table I, II, III, IV와 같다.

Table I—The Number of Applications of Content Uniformity Specifications in NF XII and USP XVIII

Dosage Form	Total Monographs		Adopted Monographs		Percent of Reative Frequency	
	USP	NF	USP	NF	USP	NF
Tablet	157	199	74	126	47.1%	63.3%
Capsule	36	44	8	17	22.2%	38.6%
Total	193	243	82	143	42.5%	58.3%

Table II—The Number of Applications of Content Uniformity Specifications in NF XIV, and USP XIX

Dosage Form	Total Monographs		Adopted Monogrophs		Percent of Relative Frequency	
	USP	NF	USP	NF	USP	NF
Tablet	179	178	95	124	53.1%	69.7%
Capsule	49	41	11	20	22.4%	48.8%
Total	228	219	106	144	46.5%	65.8%

Table Ⅲ—Minimum Contents of Active Ingredients for the Tablet Monographs in Which Content Uniformity Test is Adopted

Contents of Active Ingeredients	USP XIX	Relative Frequency	N F XIV	Percent of Relative Frequency
1mg>	16	16.8	10	8
1mg~ 5mg	27	28.4	52	41.9
6mg~10mg	17	17.9	20	16.1
11mg~25mg	19	20.0	24	19.4
26mg~50mg	16	16.9	17	13.7
50mg<	0	0	1	0.8
Total	95	100	124	100

Table Ⅳ—The Limits Specified in the Potency Definition in the Tablet Monographs in Which Content Uniformity Test is Adopted

Offical Compendium	90~ 115%	90~ 110%	91~ 109%	92~ 108%	92.5~ 107.5%	93~ 107%	94~ 106%	95~ 105%	Miscel- laneous	Total
U S P XIX	2	35	0	4	0	27	3	13	11	95
N F XIV	3	62	0	3	4	27	2	15	8	124

Table Ⅴ—Active Ingredient of Phenformin Hydrochloride Tablet(25mg/tab. A)

Subgroup	Recovery, %				The Larget(L)	The Smallest(S)	Range (R)	Mean ($\bar{X}$)
	1	2	3	4				
1	101.3	107.3	98.6	106.8	107.3	98.6	8.7	103.2
2	98.2	98.6	103.2	95.4	103.2	95.4	7.8	98.6
3	97.3	97.5	93.6	96.8	97.5	93.6	3.9	96.2
4	101.3	99.4	98.6	99.4	101.3	98.6	2.7	93.7
5	104.5	100.5	100.6	97.1	104.5	97.1	7.4	100.7
6	97.6	97.1	99.4	97.6	97.4	97.1	2.3	97.9
7	99.8	95.5	98.2	105.7	105.7	95.5	10.2	99.8
8	97.6	99.4	102.9	96.2	102.9	96.2	6.7	99.0
9	98.9	100.2	104.1	97.5	104.1	97.5	6.6	100.2
10	100.2	94.3	97.6	102.1	102.1	94.3	7.8	98.6
11	100.3	100.6	101.8	99.4	101.8	99.4	2.4	100.5
12	102.1	97.6	102.2	98.2	102.2	97.6	4.6	99.9
13	100.8	101.3	99.2	101.0	101.3	99.2	2.1	100.6
14	104.8	98.2	98.1	100.0	104.8	98.1	5.9	100.3
15	97.8	99.8	99.8	98.4	99.8	97.8	2.0	99.0
Total							81.1	1,494.6
Mean($\bar{\bar{X}}$)							5.4	99.6

Table Ⅰ, Ⅱ, Ⅲ, Ⅳ에서 보는 바와 같이 *content uoiformaty* 適用品目이 칼셀劑보다는 錠劑의 數가 많으며, USP XⅧ(錠劑：47.1%, 칼셀劑：22.2%), NF XⅢ(錠劑：63.3%, 칼셀劑：38.6%)에서 보다 USP XⅨ(錠劑：53.1%, 칼셀劑：22.4%), NF XⅣ(錠劑：69.7%, 칼셀劑：48.8%)에서 增加되었으며 主成分의 含量크기(最少含量)에 있어서는 1~5mg짜리가 28.4%(USP XⅨ), 41.9%(NF XⅣ)로 가장 많았다.

또한 醫藥品各條規定의 錠劑의 含量範圍는 90~110%가 35개(USP XⅨ) 및 62개(NF XⅣ)로 가장 많았다.

試料의 主成分 含量測定—Phenformin hydrochloride錠(25mg/tab. A)의 成分定量結果는 Table Ⅴ와 같다.

Table Ⅴ에서 data의 全體範圍(R)는

R＝最大値(L)－最小値(S)＝107.3－93.6＝13.7

Data가 60개이므로 급의 수를 8로 하면

급의 폭(k)은 $\frac{13.7}{8}$ ≒2

Table Ⅵ—The Frequency Distribution Table of Phenformin Hydrochloride Tablets (25mg/tab. A)

Classes	Boundary of Class	Class Mark	Frequency (f)	u	fu	fu^2
1	93.0~ 95.0	94	2	−3	−6	18
2	95.0~ 97.0	96	4	−2	−8	16
3	97.0~ 99.0	98	21	−1	−21	21
4	99.0~101.0	100	17	0	0	0
5	101.0~103.0	102	9	1	9	9
6	103.0~105.0	104	4	2	8	16
7	105.0~107.0	106	2	3	6	18
8	107.0~109.0	108	1	4	4	16
Total			$\Sigma f=60$		−8	114
Mean					$\frac{\Sigma fu}{\Sigma f}=-0.13$	$\frac{\Sigma fu^2}{\Sigma f}=1.9$

상기 Table Ⅴ의 data를 가지고 Table Ⅵ와 같이 度數分布表를 作成하여 이 度數分布表에 따라 平均値 및 標準偏差를 구해본 結果 平均値($\bar{X}$)＝99.7%, 標準偏差(s)는＝2.7%이었다.

$$\text{平均値}(\bar{X}) = Xo + K \cdot \frac{\Sigma fu}{\Sigma f},$$

Xo(Assumed mean): 100
K(Interval of class): 2

$$= 100 + 2 \cdot (-0.13) = 99.7\%$$

$$\text{平方和}(S) = \{\Sigma Fu)^2 - \frac{(\Sigma Fu)^2}{\Sigma f}\} \cdot K^2$$

$$= \{114 - \frac{(-8)^2}{60}\} \cdot 2^2 = 451.7$$

$$\text{標準偏差}(s)=\sqrt{\frac{S}{\Sigma f}}$$

$$=\sqrt{\frac{451.7}{60}}$$

$$\fallingdotseq 2.7\%$$

信賴係數 100(1-P)%인 母平均 μ의 信賴區間 및 信賴限界는 각각 $X-t_{\nu,p}\frac{s}{\sqrt{n-1}}<\mu<X+t_{\nu,p}\frac{s}{\sqrt{n-1}}$ 및 $X\pm t_{\nu,p}\frac{s}{\sqrt{n-1}}$에 의하여 구할 수 있으므로 상기 標本의 크기 $n=60$ 標本平均 $X=99.7\%$, 標本標準偏差 $s=2.7\%$의 99%(即 $P=0.01$) 信賴限界는 다음과 같다.

t-分布表에서 $P=0.01$, $n=60$이므로 自由度 $\nu=60-1=59\fallingdotseq 60$에 대응하는 $t_{60,\ 0.01}\fallingdotseq 2.660$, 上記 式에 의하여 信賴限界는 $99.7\pm 2.660\frac{2.7}{60}=99.7\pm 0.9\%$

따라서 實驗에 提供된 phenformin hydrochloride錠(25mg/tab. A)全體에 대하여 똑같은 實驗을 하여 얻은 資料(無限母集團)를 가상할 때 그것의 平均이 $99.7\pm 0.9\%$가 될 確率은 99%이다.

또한 分散 σ^2를 갖는 正規母集團으로부터 無作爲抽出한 크기 n인 標本의 分散을 s^2라고 하면 ns^2/σ^2(即 平方合/母分散)은 自由度 $n-1$인 x^2-分布를 함이 알려지고 있으며 標準偏差 σ의 信賴區間은 $\sqrt{\frac{ns^2}{x^2_{0.005}}}<\sigma<\sqrt{\frac{ns^2}{x^2_{0.995}}}$의 99% 信賴區間이므로 上記 sample size

Table Ⅶ—Active Ingredients of Phenformin Hydrochloride Tablets(50mg/tab. A)

Subgroup	Recovery, %				The Largest(L)	The Smallest(S)	Range (R)	Mean ($\bar{X}$)
	1	2	3	4				
1	99.4	101.0	102.2	101.3	102.2	99.4	2.8	101.0
2	100.8	103.3	105.9	102.9	105.9	100.8	5.1	103.2
3	101.3	97.1	98.7	99.7	101.3	97.1	4.2	99.2
4	96.2	101.3	99.5	102.4	102.4	96.2	6.6	99.5
6	102.2	103.2	102.1	98.6	103.2	98.6	4.6	101.5
7	99.4	101.3	98.4	96.8	101.3	96.8	4.5	99.0
8	101.3	102.2	99.7	103.2	103.2	99.7	3.5	101.6
9	103.2	98.9	100.5	97.9	103.2	97.9	5.3	100.1
10	98.2	102.5	98.7	101.3	102.5	98.2	4.3	100.2
11	100.5	101.3	101.4	101.0	101.4	100.5	0.9	101.1
12	101.3	96.3	102.2	99.2	102.2	96.3	5.9	99.8
13	100.6	105.7	100.5	104.8	105.7	100.5	5.2	102.9
14	100.8	104.1	99.5	101.3	104.1	99.5	4.6	101.4
15	99.7	98.2	94.4	97.5	99.7	94.4	5.3	97.5
Total							6.9	1,507.9
Mean($\bar{X}$)							4.6	100.5

Table Ⅷ—Active Ingredients of Chlorpheniramine Maleate Tablets(4mg/tab.B)

Subgroup	Recovery, %				The Largest(L)	The Smallest(S)	Range (R)	Mean ($\bar{X}$)
	1	2	3	4				
1	99.7	109.2	98.5	108.0	109.2	98.5	10.7	103.9
2	95.3	96.7	102.4	91.7	102.4	91.7	10.7	96.5
3	94.9	102.4	92.3	95.8	102.4	92.3	10.1	96.4
4	100.9	98.8	95.5	102.4	102.4	95.5	6.9	99.4
5	105.1	96.4	97.9	93.2	105.1	93.2	11.9	98.2
6	97.6	103.3	99.7	97.6	103.3	97.6	5.7	99.6
7	98.8	94.9	100.0	109.5	109.5	94.9	14.6	100.8
8	96.7	98.8	95.8	91.7	98.8	91.7	7.1	95.8
9	97.0	99.7	100.9	99.7	100.9	97.0	3.9	99.3
10	101.2	106.8	98.8	101.5	106.8	98.8	8.0	102.1
11	100.9	101.5	101.5	103.9	103.9	100.9	3.0	102.0
12	103.3	95.8	103.6	96.7	103.6	95.8	7.8	99.9
13	94.6	95.8	98.8	102.4	102.4	94.6	7.8	97.9
14	108.3	97.6	97.6	95.8	108.3	95.8	12.5	99.8
15	96.7	98.8	104.8	99.4	104.8	96.7	8.1	99.9
Total							128.8	1,491.5
Mean($\bar{X}$)							8.6	99.4

Table Ⅸ—Active Ingredients of Chlorpheniramine Maleate Tablets(4mg/tab.C)

Subgroups	Recovery, %				The Largest(L)	The Smallest(S)	Range (R)	Mean ($\bar{X}$)
	1	2	3	4				
1	109.5	98.8	105.1	98.5	109.5	98.5	11.0	103.0
2	99.4	92.3	102.4	96.7	102.4	92.3	10.1	97.7
3	96.1	106.8	120.2	98.5	120.2	96.1	24.1	105.4
4	110.4	96.7	104.5	95.5	110.4	95.5	14.9	101.8
5	88.7	110.1	87.5	96.4	110.1	87.5	22.6	95.7
6	96.7	98.8	89.6	99.7	99.7	89.6	10.1	96.2
7	102.4	89.9	95.8	104.8	104.8	89.9	14.9	98.2
8	82.7	98.8	106.3	107.4	107.4	82.7	24.7	98.8
9	96.7	103.3	94.3	96.7	103.3	94.3	9.0	97.8
10	92.6	99.7	98.8	109.5	109.5	92.6	16.9	100.2
11	99.7	87.8	101.3	104.2	104.2	87.8	16.4	98.2
12	108.6	85.4	99.7	88.7	108.6	85.4	23.2	95.6
13	102.4	96.7	108.6	101.2	108.6	96.7	11.9	102.2
14	103.3	102.4	89.9	99.7	103.3	89.9	13.4	98.8
15	96.7	96.7	117.3	104.2	117.3	96.7	20.6	103.7
Total							243.8	1,493.3
Mean($\bar{X}$)							16.3	99.6

60인 標本의 標準偏差 2.7%의 母標標準偏差의 99% 信賴限界는 다음과 같다.

自由度 $\nu=(60-1)=59\fallingdotseq60$

$x^2_{0.05}=92.0 \quad x^2_{0.995}=35.5$

$$\sqrt{\frac{60\times2.7^2}{92.0}}<\sigma<\sqrt{\frac{60\times2.7^2}{35.5}}$$

$\therefore 2.2\%<\sigma<3.5\%$

그러므로 99%의 確實性을 가지고 주어진 標本은 2.2%<σ< 3.5%인 標準偏差를 갖는 母集團으로부터 뽑힌 것이라 볼 수 있다.

Table Ⅶ은 phenformin hydrochloride錠(50mg/tab. A) 含量測定 結果이다.

Table Ⅶ의 data를 가지고 Table Ⅵ과 같이 度數分布表에 依해 平均($\bar{X}$), 標準偏差(s)를 구하면 $\bar{X}=99.4\%$, $s=4.1\%$이었다.

Table Ⅸ의 data를 가지고 Table Ⅵ과 같이 度數分布表에 依해 平均($\bar{X}$), 標準偏差(s)를 구하면 $\bar{X}=99.5\%$, $s=7.3\%$이었다.

Table Ⅸ의 data를 가지고 Table Ⅴ과 같이 度數分布表에 依해 平均($\bar{X}$), 標準偏差(s)를 구하면 $\bar{X}=99.5\%$, $s=7.3\%$이었다.

Table Ⅹ은 앞의 Table Ⅴ, Ⅶ의 phenformin hydrochloride錠(25mg/tab 및 50mg/tab)의 各 資料를 가지고 n=4, subgroup 15, 範圍($\bar{R}$), 平均($\bar{X}$), 標準偏差(σ), 3 sigma limit, UCL(Upper Control Limit), LCL(Lower Control Limit), 3sigma (Individual)와 USP XIX의 phenformin hydrochloride錠의 含量範圍(90~110%)와 USP XIX의 content uniformity試驗의 含量範圍(85~115%), n=4일때 90~110%와 n=20일때 90~110%를 벗어나는 個個 錠劑의 數(%)를 나타낸 것이다.

Table Ⅹ—Analytical Statistics Obtained from Phenformin Hydrochloride Tablets (25mg/tab., 50mg/tab. A)

Samples	$\bar{R}$	$\bar{\bar{X}}$	σ	$A_2\bar{R}$	UCL	LCL	3σ	Rate of Falling Out (%)			
								90~110	85~115	n=4 90~110	n=20 90~110
X	5.4%	99.6%	2.6%	3.9%	103.5%	95.7%	7.8%	0	0	0	0
Y	4.6%	100.5%	2.2%	3.4%	103.9%	97.1%	6.6%	0	0	0	0
Mean	5.0%	100.1%	2.4%	3.65%	103.7%	96.4%	7.2				

X, phenformin hydrochloride(25mg/tab. A); Y, phenformin hydrochloride(50mg/tab. A).

UCL=103.7%, LCL=96.4%, 이것은 n=4로 했을때 30개의 subgroup은 各各의 平均이 103.7%~96.4%의 範圍에 들어감을 意味한다.

또한 이것은 USP 醫藥品各條(phenformin hydrochoride錠) 規定(이때에는 n=20 또는 그 이상으로 하여 시행한다)인 90~110% 範圍에 들며 따라서 sample size를 4개(n=4)로 하여 公定書 試驗을 할때에는 subgroup 30개(120÷4) 모두가 90~110%에 들어가며 規定數 20개 또는 그 以上을 가지고 試驗했을 때는 充分히 동 範圍內에 들어갈 수 있음을 意味한다

upper specification limit $=\bar{\bar{X}}+3\sigma=100.1+7.2=107.3$,

lower specification limit $=\bar{\bar{X}}-3\sigma=100.1-7.2=92.9$,

이것은 實驗한 母錠(120錠)의 表記量에 대한 百分率이 모두 92.9～107.3% 範圍안에 들어감을 意味한다. 즉 이것은

正規分布의 變數 x는 $\Pr\{\mu-3\sigma\leqq x\leqq\mu+3\sigma\}=\Pr\{|t|\leqq 3\}=2\times 0.49865=0.99730$

이므로 上記 92.9～107.3% 範圍 밖으로 測定値가 벗어날 確率은$(1-0.9973)=0.0027$, 즉 0.27%에 不過한 것이다. 다시 말해서 individual assay를 한다해도 120錠 모두가 92.9～107.3%에 들어감을 意味하며 phenformin hydrochloride錠의 content uniformity 基準인 85～115%에는 充分히 들어갈 수 있음을 알 수 있다. 實際로 이들 實測値에서 85～115%를 벗어난 것은 한 錠도 없었다.

Table Ⅴ에 따른 $\bar{\bar{X}}-R$ control chart를 作成하면 Figure 1과 같다.

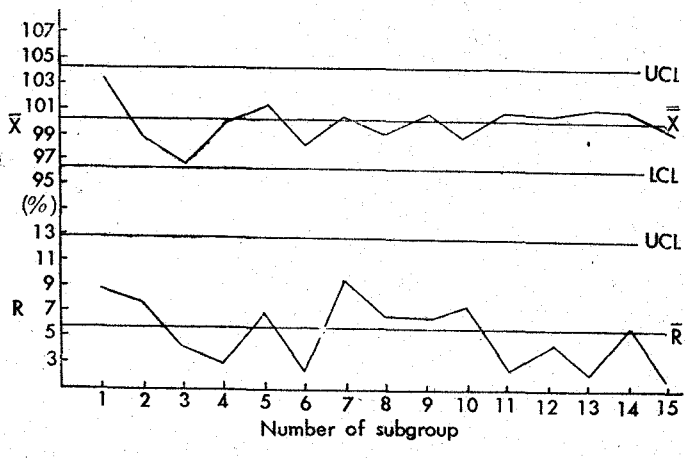

Figure 1—$\bar{\bar{X}}$-R Control chart of phenformin hydrochloride tablet(25mg/tab. A).

Table Ⅸ은 앞의 Table Ⅷ 및 Table Ⅸ의 chlorpheniramine maleate錠(4mg/tab)에 대한 資料를 가지고 Table Ⅹ의 作成法에 따라 作成한 것이다.

Table Ⅺ—Analytical Statistics Obtined from Chlorpheniramine Maleate Tablets(4mg/Tab.)

Sample	$\bar{R}$	$\bar{\bar{X}}$	σ	$A_2\bar{R}$	UCL	LCL	3σ	Rate of Falling Out (%)			
								93～107	85～115	n=4 93～107	n=20 93～107
B	8.6%	99.4%	4.2%	6.3%	105.7%	93.1%	12.6%	11.7%	0	0	0
C	16.3	99.6	7.9	11.9	111.5	87.7	23.7	31.7	5	0	0

Table Ⅺ의 벗어나는 率은 120錠 個個에 對한 含量値가 93～107%, 85～115% 93～107% (n=4 또는 20일때)의 範圍를 벗어나는 相對度數(%)를 나타낸 것이다.

이것은 通常 20개 또는 그 以上을 取해 實驗하여 判定하는 醫藥品各條의 範圍(93～107%)를 直接 適用시킬 수는 없는 일이지만 均一性의 程度를 알아보기 위한 手段으로 適用시킨

본 結果 B의 경우 11.7%, C의 경우 31.7%로 나타났다. 이러한 것은 平均으로는 藥典規格(93~107%)에는 適合하나 unit dose로 投與될 때 個個의 錠劑는 바람직스럽게 均一하지는 못하다는 意味가 된다. 85~115%(content uniformity 試驗의 範圍)를 벗어나는 錠劑는 B의 경우에는 없었으나 C의 경우는 5%가 나타났다.

다시 말해서 醫藥品 各條의 規定 즉 傳統的인 試驗規定에 따르게 되면 B의 경우 平均이 99.4%, C의 경우 99.6%로 優劣을 가늠할 수 없으며 또한 適合으로 判定되어 個個의 錠劑 모두가 適合하다는 잘못된 結論으로 까지 誘導될 수 있는 것이다.

實際로 患者는 20개 또는 그 以上을 取해 平均含量을 計算하여 投與하는 것이 아니고, 1錠 또는 2~3錠을 取해 服用하게 되므로 個個錠의 均一性이 保障된 다시 말해서 表記量에 가장 가까운 量을 含有한 낱알이 必要하게 되는 것이다. 따라서 B 및 C의 製品이 모두 다 大韓藥典規格에는 適合하나 B에 비해 C의 製品이 바람직한 製品이 못된다고 말할 수 있다.

B製品의 標準偏差 $\sigma=4.2\%$, C製品의 標準偏差 $\sigma=7.9\%$이므로 B製品에 비해서 C製品의 標準偏差가 크다는 것에 대해서 有意性을 檢討해 보면 假說은 含量의 變動性이 增加하지 않았다.

즉 C製品의 標本의 母分散은 $\sigma=4.2$이고 有意水準 1%에서 兩側檢定의 危險域은

$\frac{ns^2}{\sigma^2} \leqq x^2_{0.995}$ 및 $\frac{ns^2}{\sigma^2} \geqq x^2_{0.005}$이므로

$\frac{ns^2}{\sigma^2} = \frac{60\times 7.^{92}}{(4.2)^2} = 212.3,$

自由度 $\nu = 60 - = 59 \fallingdotseq 60,\ x^2_{0.995} = 92.0,$

$\frac{ns^2}{\sigma^2} > x^2$이므로 有意的이다.

그러므로 含量의 變動性이 增加하였다고 判定하여도 判定을 잘못할 危險率은 1%以下이다

즉 C의 chlorpheniramine maleate錠(4mg/tab.)의 含量의 分散은 B製品의 分散보다 크다고 말할 수 있으며 이는 C製品이 고르지 못하다는 것을 말해주고 있다.

B 및 C製品을 가지고 含量基準을 設定하여 보면 다음과 같다.

B의 upper specification limit $= \bar{X} + 3\sigma = 112.0\%$

lower specification limit $= \bar{X} - 3\sigma = 86.8\%$

C의 upper specification limit $= \bar{X} + 3\sigma = 123.3\%$

lower specification limit $= \bar{X} - 3\sigma = 75.9\%$

여기서 볼때 Chlorpheniramine maleate錠의 公定書 含量範圍($\bar{X} \pm 3\sigma$) 93.0~107.0%보다 B 및 C의 製品이 둘다 벗어나고 있으므로 이들 maker에서는 混合, 顆粒, 粒度의 均一化, 打錠條件 및 作業者의 注意程度를 再評價하여 自家製品의 均一化를 꾀하여 natural tolerance를 公定書 規格의 specified tolorance안에 들도록 細心한 注意를 기울일 것이 要求된다. 즉 $\bar{X}$-R Chart를 作成하여 $\bar{R}$의 幅을 좁힐 수 있는 要素를 찾아내야 할 것이다.

結 論

1) 240錠의 個別含量 測定結果는 모두가 USP XIX의 規定(含量, 重量偏差등)에는 適合하였으나 錠劑 個個의 含量均一性은 크게 保障되지 못했다.

2) Chlorpheniramine maleate錠(4mg/tab.)의 경우 B maker製品은 主成分 含量의 標準偏差가 4.1%, C maker의 製品은 標準偏差가 7.1%로서 各 maker간의 品質管理程度에 差異를 나타내고 있다.

3) Phenformin hydrochloride錠의 경우(25mg/tab. A)의 경우는 標準偏差가 2.7% (50mg/tab. A)의 경우는 標準偏差가 2.4%로 主成分의 量이 커질수록 標準偏差는 적어지는 傾向을 나타냈다.

文 獻

1) F. Wiley, *P.M.A Year-Book*, 1961-1962, Pharmaceutical Manufactures Association, Washington, D.C, p 375. 395-401(1962)
2) "The United State Pharmacopeia", 17th Rev., Mack Publishing Co., Easton. Pa., p 905-906. (1965)
3) "The National Formulary" 12th Ed., Mack Publishing Co., Easton, Pa., p449. (1965)
4) J.A. Hersy, P Cook, Max Smyth. E.A. Bishop and E.A. Clarke, *J. Pharm. Sci.*, **63**. 408(1974)
5) J.C. Samyn and K.S. Murthy, *ibid*, **63**, 370(1974)
6) 李圭松: 國立保健硏究院報 **9**, 165(1972)
7) "The United States Pharmacopeia" 19th Rev., Mack Publishing Co., Easton, Pa., p648(1975)
8) "The National Formulary", 14th Ed., Mack Publishing Co., Easton. Pa., p 889-890(1975)
9) 保山口: 裏新 訂品質管理讀本, 日刊工業新聞社, (昭和 43年)
10) "The United States Pharmacopeia", 18th Rev., Mack Publishing Co., Easton, Pa., p930. (1970)
11) "The National Formulary", 13th Ed., Mack Publishing Co., Easton, Pa., p798(1970)