

염산비퀴딜 캡슐 및 알리벤돌 정의 용출시험에 관한 연구

황정분 · 구은주 · 고서연 · 조경철 · 문현주 · 조수열 · 강찬순 · 손여원 · 김영옥* · 손경희* · 조대현#

경인지방식품의약품안전청 유해물질분석과, *식품의약품안전평가원 심사과학과

(Received July 20, 2010; Revised August 11, 2010; Accepted August 20, 2010)

Development of the Dissolution Test for Viquidil Hydrochloride Capsules and Alibendol Tablets

Joungboon Hwang, Eun Joo Koo, Seu Youn Go, Kyung Chul Cho, Hyun-Ju Moon, Soo Yeul Cho, Chan Soon Kang, Yeo Won Shon, Young Ok Kim*, Kyung Hee Sohn* 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, Scientific Drug Evaluation and Research Division, Seoul 122-407, Korea

Abstract — The dissolution test method and an analytical procedure by HPLC were developed and validated for viquidil hydrochloride capsules and alibendol tablets. These drugs were not yet characterized by the dissolution specifications in 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 viquidil 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 30 min in this method. Also the dissolution test for alibendol tablets was carried out under sink conditions as follows: dissolution medium water, paddle rotation speed 100 rpm and vessel volume 900 ml. More than 90% of its label amount was released within 45 min in this method. The dissolution samples were analyzed with a precise and accurate HPLC method. The developed dissolution test showed specificity, linearity, precision and accuracy within the acceptable range. The dissolution testing method described above was adequate for the purpose and may be proposed as a pharmacopeial standard to assess the performance of viquidil hydrochloride capsules and alibendol tablets.

Keywords □ dissolution test, viquidil hydrochloride capsules, alibendol tablets

용출시험은 제형으로부터의 약물 방출 및 생리적 조건에서 약물의 용출 또는 가용화를 조사하는 시험으로서 경구 투여된 제제가 생체 내에서 어떻게 작용할 것인가를 예측 가능하게 한다. 일반적으로 용출시험은 생체내외 상관성 설정뿐만 아니라 제품 특이성, 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.¹⁻⁶⁾ 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 국제적으로도 의약품 산업과 규격의 변화·발달이 진행되면서 그 중요성이 더욱 부각되고 있는 시험이다. 그러나 현재까지 허가(신고)된 의약품 중 많은 품목에서 용출규격이 설정되어 있지 않으며 「대한약전의 의약품 기준(Korean Pharmaceutical Codex, KPC)」⁷⁾에 수재된 의약품 중 용출규격 미설정 품목은 273품목에 달한다.⁸⁾ 따라서 국내유통 의약품의 품질관리 제고와 의약품 규격의 국제화를 위해 용출규격이 미설정된 품목에 대한 용출을 연구하여 규격을 새로 설정하는 것이 시급히 요구되고 있다.^{9,10)} 이에 본 연구에서는 「대한약전의 의약품 기준」에 수재된 의약품 중 용출규격이

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

설정되지 않은 염산비퀴딜 캡슐과 알리벤돌 정을 선정하여 「경구용 의약품의 용출 규격 설정 지침」⁷⁾을 기본으로 하여 용출시험을 실시하고, 용출시험 분석을 위한 새로운 HPLC 분석법을 검증시험을 통해 확립하였다. 시험결과를 토대로 용출시험 규격을 예상해보았고 이를 실험실간 교차시험을 통해 검증하였다. 또한 국내유통 의약품 중에서 대조약 이외의 제품을 시험약으로 선정하여 확립된 시험방법으로 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 염산비퀴딜 캡슐과 알리벤돌 정을 선정하여 후 국내 허가현황을 검색하여 각각 대조약과 시험약을 선정하였다(Table I). 대조약은 품목 당 세 개의 다른 제조번호를 가진 제품을, 시험약은 세 개의 제조회사에 대하여 각 한 개의 제품을 선정·구매할 계획이었으나 염산비퀴딜 캡슐은 대조약 이외에 현재 유통되는 제품이 한 개 제품밖에 없어 시험약을 한 개로 선정하였다.

시약 및 기기

염산비퀴딜 표준품은 비씨월드제약(주), 알리벤돌 표준품은 진양제약(주)에서 분양받아 사용하였으며, 액체크로마토그래프 분석용 메탄올은 J.T. BAKER 사 HPLC 등급을 사용하였다. 이외 염산과 염화나트륨은 덕산약품, 초산나트륨삼수화물은 KANTO CHEMICAL CO., INC.사에서 구입하여 사용하였다. 용출시험기는 DISTEK 사(North Brunswick, NJ, USA) 4300 Dissolution system이 장착된 DISTEK EVOLUTION 6300을 사용하였고, 액

체크로마토그래프는 Agilent Technologies 사(Santa Clara, CA, USA) HP1200 serise를 사용하였다.

함량시험

염산비퀴딜 캡슐 - 대조약 A-1, A-2, A-3 및 시험약 B에 대하여 「대한약전의 의약품 기준」 '염산비퀴딜 캡슐' 정량법에 따라 시험하였다. 염산비퀴딜 약 0.1g에 해당하는 양을 정밀하게 달아 50 ml 용량플라스크에 넣고 클로로포름을 넣어 흔들어 섞고 클로로포름을 넣어 50 ml로 한 다음 여과하였다. 여액 1 ml를 취하여 100 ml 용량플라스크에 넣고 클로로포름으로 채워 100 ml로 하여 검액으로 하였다. 따로 염산비퀴딜 표준품 약 20 mg을 정밀하게 달아 100 ml 용량플라스크에 넣고 클로로포름을 넣어 녹이고 클로로포름을 넣어 100 ml로 한다. 이 액 10 ml를 취하여 100 ml의 용량플라스크에 넣고 클로로포름을 넣어 100 ml로 하여 표준액으로 한다. 검액 및 표준액을 가지고 클로로포름을 대조로 하여 자외가시부흡광도측정법에 따라 시험하여 파장 355 nm에서 흡광도를 측정하여 함량계산을 하였다.

알리벤돌 정 - 대조약 C-1, C-2, C-3 및 시험약 D, E, F에 대하여 「대한약전의 의약품 기준」 '알리벤돌 정' 정량법에 따라 시험하였다. 알리벤돌 약 0.1g에 해당하는 양을 정밀하게 칭량하여 에탄올을 넣고 세게 흔들어 녹여 100 ml로 한 다음 여과하고 여액 2 ml를 취하여 에탄올을 넣어 50 ml한 용액을 검액으로 하였다. 따로 알리벤돌 표준품 약 0.1 g을 정밀하게 달아 에탄올에 넣어 녹여 100 ml로 하였다. 이 액 2 ml를 취하여 에탄올을 넣어 50 ml로 하여 표준액으로 하였다. 검액 및 표준액을 가지고 에탄올을 대조로하여 자외가시부흡광도측정법에 따라 파장 315 nm에서 흡광도를 측정하여 함량계산을 하였다.

용출시험

예비시험

염산비퀴딜 캡슐 - 대조약 A-1에 대하여 대한약전 일반정보 「경구용 의약품의 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. 분석방법은 각 시험액을 대조로 하여 자외가시부흡광도측정법에 따라 파장 355 nm에서 흡

Table I - List of reference and test drugs

| Item | Product name | Sample no. | Dosage form | Label amount |
|---------------------------------|--------------|------------|----------------------|--------------|
| Viquidil hydrochloride capsules | Reference A | A-1 | Hard capsules | 100 mg/cap. |
| | | A-2 | | |
| A-3 | | | | |
| | Test B | B | | |
| Alibendol tablets | Reference C | C-1 | Sugar coated tablets | 100 mg/tab. |
| | | C-2 | | |
| | | C-3 | | |
| | Test D | D | | |
| | Test E | E | | |
| | Test F | F | | |

Table II - Conditions of preliminary dissolution test for viquidil 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 III – Conditions of preliminary dissolution test for alibendol tablets

| 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 |

광도를 측정하여 용출률을 계산하였다. 또한 표준액은 각 시험액에 대하여 약 3, 6, 30, 45, 60 µg/ml가 되도록 조제하여 검량선을 작성하였고, 용출 후 검액은 0.45 µm 멤브레인필터로 여과 후 각 시험액으로 2배 희석하여 흡광도를 측정하였다.

알리벤돌 정 – 대조약 C-1에 대하여 대한약전 일반정보 「경구용 의약품의 용출 규격 설정 지침」에 따라 예비시험 조건(Table III)을 설정하여 pH 1.2, pH 4.0, pH 6.8, 물을 시험액으로 하여 용출양상을 비교·검토해 보았다. 분석방법은 각 시험액을 대조로 하여 자외가시부흡광도측정법에 따라 파장 315 nm에서 흡광도를 측정하여 용출률을 계산하였다. 또한 표준액은 각 시험액에 대하여 약 24, 48, 72, 96, 120 µg/ml가 되도록 조제하여 검량선을 작성하였고, 용출 후 검액은 0.45 µm 멤브레인필터로 여과 후 흡광도를 측정하였다.

본시험 및 실험실간 교차시험

예비시험 결과를 바탕으로 선정된 용출시험액 및 용출조건(Table IV, Table V)으로 염산비퀴딜 캡슐은 대조약 A-1, A-2, A-3에 대하여, 알리벤돌 정은 대조약 C-1, C-2, C-3에 대하여 한

Table IV – Conditions of dissolution test for viquidil 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 min |
| Temp. | 37±0.5°C |
| Rotation speed | 50 rpm |

Table V – Conditions of dissolution test for alibendol tablets

| 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 min |
| Temp. | 37±0.5°C |
| Rotation speed | 100 rpm |

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 염산비퀴딜 캡슐과 알리벤돌 정 의 정량법은 자외가시부흡광도측정법으로 고시되어 있으나, 본 연구에서는 정확성과 신뢰성 향상을 위해 용출시험 분석방법을 액체크로마토그래프법으로 확립하였다. 또한 본 분석조건에서 특이성, 직선성, 정확성, 정밀성, 정량한계를 검토하여 새로운 HPLC 분석방법에 대한 검증을 하였다(Table VI, Table VII).¹¹⁾

염산비퀴딜 캡슐

염산비퀴딜 약 25 µg/ml 농도의 표준용액 및 제제희석액을 Table VI의 분석방법으로 측정하여 얻은 크로마토그램 및 스펙트럼을 이용하여 주성분 피크의 간섭여부를 확인하여 특이성을 검토하였다. 직선성의 경우 3.4~34 µg/ml를 농도범위로 하여 전 과정을 3회 수행하여 각각 직선식을 구하고 각 직선식의 상관계수(R²)로부터 직선성을 평가하였다. 정확성의 경우 염산비퀴딜 표준용액과 제제 희석액을 혼합하여 정확성시험용액 I, II, III(염산비퀴딜로서 약 14, 19, 24 µg/ml 해당량)을 조제하여 분석하였고 분석법의 전 조작을 각 농도 당 3회씩 반복 측정된 결과로부터 회수율(%)을 계산하여 정확성을 평가하였다. 예상용출규격에 해당하는 농도로 정밀성시험용액을 조제하고 이 용액에 대하여 6회 반복 측정된 결과로부터 상대표준편차(%)를 계산하여 정밀

Table VI – HPLC conditions for viquidil hydrochloride capsules

| | |
|----------------|--|
| Detector | UV 355 nm |
| Column | Capcell Pak C18 (150×4.6 mm, 5 µm) |
| Temp. | 30°C |
| Mobile phase | 0.05 M Sodium acetate buffer (pH 4.0):MeOH (50:50) |
| Injection vol. | 30 µl |
| Flow rate | 1.0 ml/min |

Table VII – HPLC conditions for alibendol tablets

| | |
|----------------|--|
| Detector | UV 315 nm |
| Column | Capcell Pak C18 (150×4.6 mm, 5 µm) |
| Temp. | 30°C |
| Mobile phase | 0.05 M Sodium acetate buffer (pH 4.0):MeOH (50:50) |
| Injection vol. | 10 µl |
| Flow rate | 1.0 ml/min |

성을 평가하였다. 또한 반응의 표준편차와 검량선의 기울기에 근거하는 방법에 따라 정량한계를 구하였다.

알리벤돌 정

알리벤돌 약 88 µg/ml 농도의 표준용액 및 제제희석액을 Table VII의 분석방법으로 측정하여 얻은 크로마토그램 및 스펙트럼을 이용하여 주성분 피크의 간섭여부를 확인하여 특이성을 검토하였다. 직선성의 경우 1.1~132 µg/ml을 농도범위로 하여 전 과정을 3회 수행하여 각각 직선식을 구하고 각 직선식의 상관계수 (R²)로부터 직선성을 평가하였다. 정확성의 경우 알리벤돌 표준용액과 제제 희석액을 혼합하여 정확성시험용액 I, II, III(알리벤돌로서 약 30, 74, 85 µg/ml 해당량)을 조제하여 분석하였고 분석법의 전 조작을 각 농도 당 3회씩 반복 측정된 결과로부터 회수율(%)을 계산하여 정확성을 평가하였다. 예상용출규격에 해당하는 농도로 정밀성시험용액을 조제하고 이 용액에 대하여 6회 반복 측정된 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 수재되어 있는 방법에 따라 염산비퀴딜 캡슐과 알리벤돌 정에 대한 대조약, 시험약에 대한 함량시험을 실시하였다. 염산비퀴딜 캡슐과 알리벤돌 정에 대한 함량기준은 각각 95.0~105.0%이며 시험결과 모든 제품이 기준에 적합하였고 대조약과 시험약 사이의 함량차이도 5% 이내로 나타나 본 용출시험에 사용하였다.

용출시험

예비시험 결과

염산비퀴딜 캡슐 - 대조약 A-1을 대상으로 Table II의 용출시험방법에 따라 예비시험한 결과는 아래와 같다(Fig. 1).

용출 개시 후 30분이 경과하면 네 가지 시험액에서 모두 80~90% 이상의 평균용출률을 나타내었다. pH 1.2 시험액을 제외하고 세 가지 시험액의 경우엔 용출 개시 후 30분이 되었을 때 평균용출률은 평형에 도달하였다. 따라서 네 가지 시험액 중 시험상의 용이성과 경제적 측면에서 유리하고 환경친화적이라는 장점을 가진 물을 시험액으로 선정하는 것이 적절하다고 판단된다.⁷⁾

알리벤돌 정 - 대조약 C-1을 대상으로 Table III의 용출시험방법에 따라 예비시험한 결과를 Fig. 2에 나타내었다. 제형이 당의정

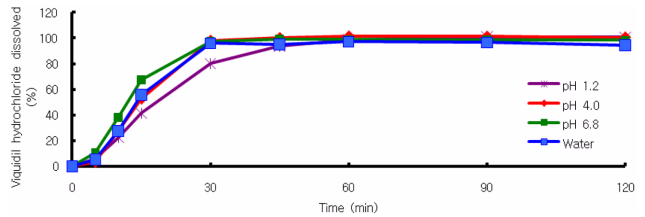


Fig. 1 - Dissolution profile of reference drug of viquidil hydrochloride capsules A-1.

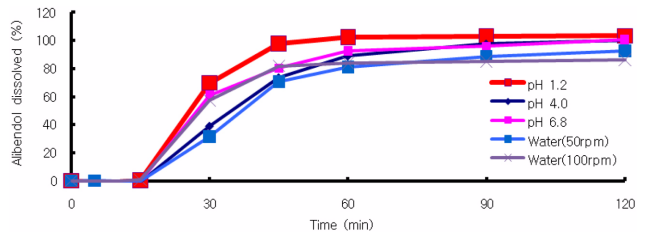


Fig. 2 - Dissolution profile of reference drug of alibendol tablets C-1.

이기 때문에 용출 개시 후 15분까지는 lag time으로 해당성분의 용출이 일어나지 않았으며, 시험액에 따른 용출률을 검토해 본 결과 회전속도 50 rpm으로 용출할 때 시험액 pH 1.2, pH 4.0, pH 6.8 및 물에서 모두 60분 이내에 80% 이상에 도달하였다. 이를 근거로 시험의 용이성 등을 고려하여 물을 시험액으로 선정하였다. 「경구용약품의 용출 규격 설정지침」의 용출시험조건 선정에 따르면 알리벤돌 정과 같은 일반방출제제의 경우 70~85% 범위의 용출률을 나타내는 시험조건으로 설정하되 용출시간은 1시간 이내로 설정할 것을 권하고 있지만 실제 60분으로 용출시간이 설정되었을 때의 시간적인 부담을 고려하지 않을 수 없다. 따라서 용출시간에 대한 편의성을 고려하여 회전속도를 달리하여 용출시험 한 결과 회전속도 100 rpm에서 45분 이내에 80% 이상에 도달하는 것을 확인하고 이를 용출시험법의 조건으로 설정하였다.

본시험 및 실험실간 교차시험 결과

염산비퀴딜 캡슐 - 대조약 A-1, A-2, A-3을 대상으로 시험액을 물 900 ml로 하여 Table IV의 방법으로 용출시험 한 결과를 Fig. 3에 나타내었다. 용출개시 30분 후 대조약 세 로트에 대한 평균 용출률은 각각 91.7±5.2(%), 92.9±3.1(%), 93.5± 3.0(%)로 전체에 대한 평균용출률은 92.7±3.8(%)였다. 따라서 중간 용출률을 나타내는 A-2의 평균용출률보다 약 10% 낮은 값인 80%를 기준 규격으로 설정하는 것이 타당하다고 사료된다. 또한 실험실 B와 교차시험을 진행한 결과 유사한 용출패턴을 나타내었다.

알리벤돌 정 - 대조약 C-1, C-2, C-3을 대상으로 시험액을 물 900 ml, 회전속도를 100 rpm으로 하여 Table V의 방법으로 용출 시험을 한 결과를 Fig. 4에 나타내었다. 용출개시 45 분 후 대조

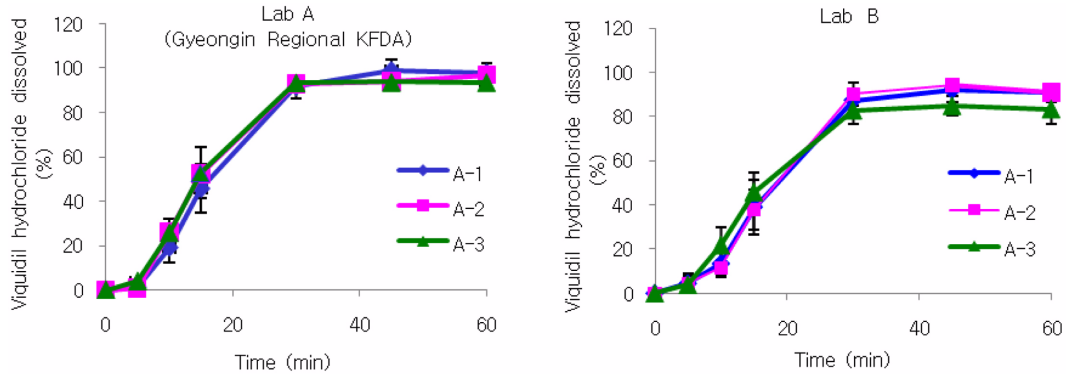


Fig. 3 – Dissolution profile in reference drugs of viquidil hydrochloride capsules between Lab A and Lab B.

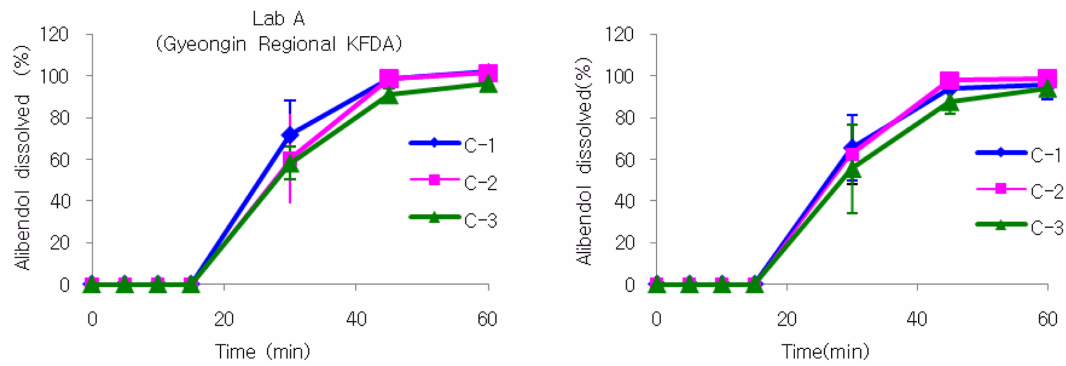


Fig. 4 – Dissolution profile in reference drugs of alibendol tablets between Lab A and Lab B.

약 세 로트트에 대한 평균용출률은 각각 $98.3 \pm 3.1(\%)$, $98.8 \pm 2.8(\%)$, $90.8 \pm 3.0(\%)$ 였으며 전체에 대한 평균용출률은 $96.0 \pm 3.0(\%)$ 였다. 또한 실험실 B의 교차시험 결과 세 로트트에 대한 평균용출률은 각각 $94.2 \pm 7.5(\%)$, $97.8 \pm 1.3(\%)$, $87.7 \pm 6.0(\%)$ 였다. 「경구용 의약품의 용출 규격 설정지침」에 따르면 중간 용출률을 나타내는 C-2의 평균용출률보다 약 10% 낮은 값인 약 85% 수준을 규격으로 설정해야 하지만 각 로트트에 대한 오차와 교차시험의 결과를 감안할 때 80%를 규격으로 설정함이 타당하다고 판단된다.

시험약 용출시험 결과

현재 유통되고 있는 염산비퀴딜 캡슐과 알리벤돌 정 중 대조약을 제외한 다른 품목을 구매하여 염산비퀴딜 캡슐 시험약 B, 알리벤돌 정 시험약 D, E, F로 하여 본 시험을 통한 예상 용출규격에 근거하여 용출시험을 진행하였다. 염산비퀴딜 캡슐 시험약 B의 경우 30분에서 6개 검체 평균용출률은 예상 용출규격에 적합한 결과가 나왔다. 또한 알리벤돌 정 시험약 D, E, F 역시 45분에서 평균용출률이 모두 예상 용출규격 80%를 상회하는 결과를 나타내었다.

용출시험 분석방법 밸리데이션 결과

특이성, 직선성, 정밀성, 정확성 항목에서 양호한 결과를 나타

내었다. 특이성의 경우 각 표준용액과 제제희석액을 시험액(물)에 용해하여 만든 검액을 HPLC로 측정하여 크로마토그램을 비교하였다. 염산비퀴딜 캡슐과 알리벤돌 정 모두 검액 중 주성분의 피크에서 간섭인자가 없음을 확인하였다(Fig. 5, Fig. 6). 직선

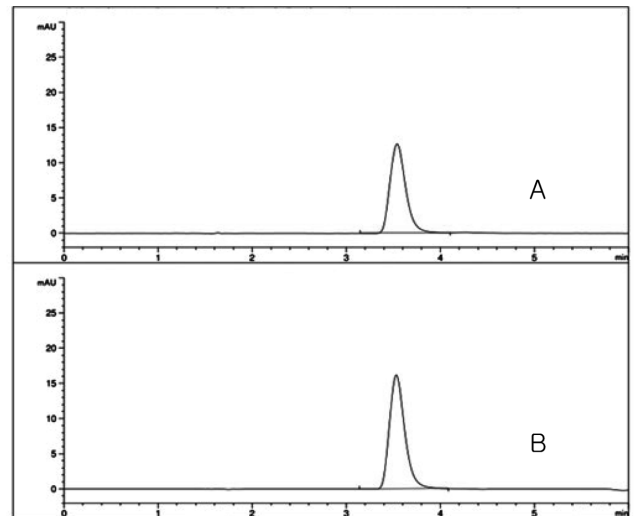


Fig. 5 – Chromatograms of Viquidil hydrochloride (A) standard (B) commercial sample (both at about 25 µg/ml).

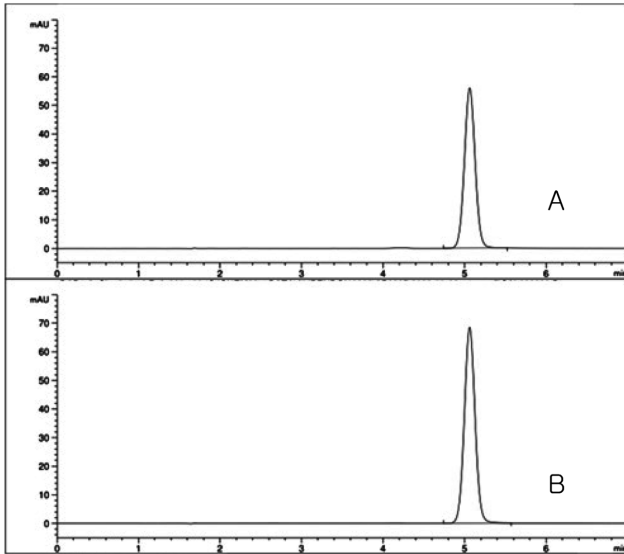


Fig. 6 – Chromatograms of Alibendol (A) standard (B) commercial sample (both at about 88 µg/ml).

성의 경우 염산비퀴딜 캡슐은 3.4~34 µg/ml 농도범위에서 3회 평균 기울기는 6.58, Y절편은 -0.87, 상관계수는 0.9998이었다. 알리벤돌 정은 1.1~132 µg/ml 농도범위에서 3회 평균 기울기는 6.15, Y절편은 -0.42, 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 염산비퀴딜은 14, 19, 24 µg/ml에서 평균 회수율로서 99.8%(편차±0.017)를, 알리벤돌은 30, 74, 85 µg/ml에서 평균 회수율 100.1%(편차±0.206)를 나타내었다. 정밀성은 예상 용출규격에 해당하는 농도로 염산비퀴딜은 24 µg/ml, 알리벤돌은 88 µg/ml의 용액을 6회 반복 측정하여 상대표준편차를 계산한 결과 각각 0.5%, 0.05%로서 기준인 98.0~102.0%에 적합하였다. 본 분석조건에서 염산비퀴딜과 알리벤돌의 정량한계는 각각 0.863 µg/ml, 1.029 µg/ml로 계산되었다.

결 론

염산비퀴딜 캡슐 및 알리벤돌 정의 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. 예비 시험 결과를 바탕으로 용출액을 물로 선정하여 본 시험을 수행한 결과 용출조건을 설정할 수 있는 자료를 확보하였다. 또한, 용출액 중 염산비퀴딜 및 알리벤돌 성분의 분석을 위해 새로운 HPLC분석법을 확립하였고, 타당성을 확인하기 위해 대한약전

「의약품등 분석법의 밸리데이션에 대한 지침」에 따라 특이성, 직선성, 정확성, 정밀성을 확인하였다. 본시험 및 실험실간 교차 시험 결과 각 용출시험 규격을 염산비퀴딜 캡슐은 용출개시 후 30분에서 80% 이상으로, 알리벤돌 정은 용출개시 후 45분에서 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 품질을 향상시키는데 기여할 수 있을 것으로 기대된다.

감사의 말씀

본 연구는 식품의약품안전청의 자체연구개발사업(09101의약안221)으로 경인지방식품의약품안전청에서 수행하였으며, 연구수행에 도움을 주신 조선대학교 최후근 교수님, 이화여자대학교 사흥기 교수님, 비씨월드제약(주), 진양제약(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 등 (2003).
- 6) Ansel, H., Allen Jr. L. and Popovich, N. : Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery systems (7th ed.), Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore (1999).
- 7) 식품의약품안전청 : 경구용의약품의 용출 규격 설정 지침. 대한약전 제 9 개정.
- 8) 식품의약품안전청 통계연보 (2005).
- 9) Gudrun, F. : *Drug Inform. J.* **35**, 865 (2001).
- 10) 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).
- 11) 식품의약품안전청 : 의약품등 분석법의 밸리데이션에 대한 지침. 대한약전 제 9 개정.