

브롬화옥틸로늄 정과 브롬화피나베륨 정의 용출규격 설정

이륜경[#] · 이윤애 · 심지연 · 김민아 · 손경희* · 박혜림** · 김희성** · 송영미** ·
이수정** · 사홍기*** · 최후균**** · 김영옥** · 김동섭* · 조태용
대구지방식품의약품안전청 유해물질분석과, *식품의약품안전평가원, **식품의약품안전청,
이화여자대학교 약학대학, *조선대학교 약학대학

(Received August 5, 2011; Revised September 10, 2011; Accepted September 21, 2011)

Establishment of Dissolution Specifications for Octylonium Bromide Tablets and Pinaverium Bromide Tablets

Ryun-Kyung Lee[#], Yoon-Ae Lee, Jee-Youn Shim, Min-A Kim, Kyung-Hee Sohn*, Hye-Rim Park**,
Hee-Sung Kim**, Young-Mi Song**, Su-Jung Lee**, Hong-Kee Sah***, Hoo-Kyun Choi****,
Young-Ok Kim**, Dong Sup Kim* and Tae-Yong Cho

Hazardous Substances Analysis Division, Daegu Regional Food & Drug Administration, Daegu 704-140, Korea

**National Institute of Food and Drug Safety Evaluation, Osong Health Technology Administration Complex,
Chungcheongbuk-do 363-954, Korea*

***Korea Food & Drug Administration, Osong Health Technology Administration Complex, Chungcheongbuk-do 363-954, Korea*

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

*****College of Pharmacy, Chson University, Gwangju 501-759, Korea*

Abstract — To secure the good quality of pharmaceutical products, dissolution specifications for Octylonium bromide tablets and Pinaverium bromide tablets are needed to be established, which are enrolled in KPC (Korea Pharmaceutical Codex) with having no appropriate specifications. For establishing dissolution specifications, a number of experiments based on the “Guideline of Dissolution Testing for Solide Oral Dosage Forms” were performed. The results of this study will be used for revising KPC and it is expected to contribute to the incessant production of quality ensured drugs.

Keywords □ dissolution test, octylonium bromide, pinaverium bromide

용출시험은 의약품의 제제학적인 면에서 처방 및 제조공정 등의 변동을 관리하기 위한 유효한 판단 기준이 되며, 생물학적 비동등성을 방지할 수 있는 수단으로 활용될 수 있어 근래에는 보다 나은 품질관리를 위해 봉쇄시험보다 용출시험을 설정하는 것이 전세계적인 추세이다. 국가 공정서인 「대한약전외 의약품 기준」(식약청고시) 중에는 개발된 지 오래되어 용출시험이 아니라 봉쇄시험이 설정된 의약품이 다수 포함되어 있어 용출규격의 설정이 필요하다.¹⁾ 브롬화옥틸로늄 정과 브롬화피나베륨 정은 「대한약전외 의약품 기준」 중 용출규격이 미설정된 의약품이며,²⁾ 브롬화옥틸로늄(octylonium bromide, *N,N*-Diethyl-*N*-methyl-

2(4-[2-(octyloxy)benzamido]benzoyloxy)ethanaminiumbromide, $C_{29}H_{43}O_4N_2Br$, MW 563.57)은 자율신경제로 분류되어 있고, 위장관 경련 및 기능저하증(과민성대장증후군, 위염 및 위십이지장염, 식도염 등으로 인한 증상)의 증상을 완화시키는 진경제로 사용되고 있다. 그리고 구조 내 4급 아민을 가진 화합물로서 수용성이 매우 큰 반면 탄소수 8개인 aliphatic chain과 두 개의 벤젠 ring을 가지고 있어 비극성의 성질을 동시에 가지고 있다.³⁾ 또한 브롬화피나베륨(pinaverium bromide, 4-(2-Bromo-4,5-dimethoxyphenyl)methyl]-4-[2-[2-(6,6-dimethylbicyclo[3.1.1]hept-2-yl)ethoxy]ethyl]morpholinium bromide, $C_{26}H_{41}Br_2NO_4$, MW 591.42)은 강한 파파베린 유사 진경제로서 4급 암모늄 유도체이며,⁴⁾ 위장관에 가장 선택적인 약물로서 최초의 Ca^{2+} 차단제이다. 또한 브롬화옥틸로늄과 마찬가지로 복통과 불쾌감에 연관된 과민성대장증후군 치료에 쓰이며, 통증과 관련된 담도 기능장애 및

[#]본 논문에 관한 문의는 저자에게로
(전화) 053-592-7139 (팩스) 053-592-2712
(E-mail) ryun44@korea.kr

바름 관장을 위한 제제로도 사용된다.⁵⁻⁹⁾ 브롬화옥틸로늄 정과 브롬화피나베륨 정은 경우 공정서에 제제의 용출시험이 미설정된 품목이므로 식약청의 "경구용약품의 용출 규격 설정 지침"¹⁰⁾에 따라 "의약품동등성시험관리규정"¹¹⁾을 참고하여 용출규격 설정시험을 실시하였다. 용출 규격의 설정 방법은 약물 및 제제의 특성에 따라 용출시험 조건(용출시험장치, 회전속도 및 시험액 등)을 변경하여 실시하였고, 브롬화옥틸로늄 정과 브롬화피나베륨 정은 제제 특성에 맞도록 용출규격을 설정하고자 하였다. 용출시험 분석방법을 설정하기 위해서는 기존에 보고된 분석방법 등을 참고하여 예비시험을 거쳐 확정하였고, 분석법 밸리데이션을 통하여 분석방법이 적합하다는 것을 나타내었으며, 분석법 밸리데이션은 식약청의 "의약품 등 분석법의 밸리데이션에 대한 지침"¹²⁾에 따라 수행하였다. 본 연구에서는 「대한약전외 의약품 기준」 중 용출규격이 미설정된 브롬화옥틸로늄 정과 브롬화피나베륨 정은 용출규격 설정을 위해 검체의 선정, 예비시험, 본시험 등을 통해 두 제제의 품질관리에 적합한 용출규격을 설정하였고, 용출시험 분석법을 확립하였다.

실험방법

시약 및 기기

브롬화옥틸로늄 표준품은 동화약품, 브롬화피나베륨 표준품은 일양약품에서 제공받아 사용하였다. ethanol은 Merck사 제품이고, sodium chloride, hydrochloric acid, acetic acid, sodium acetate, sodium phosphate dibasic anhydrous, potassium phosphate monobasic은 Sigma-Aldrich사로부터 구입하였으며, acetonitril과 methanol은 J.T Baker사의 HPLC 등급을 사용하였다. 용출기는 Distek(North Brunswick, NJ, USA) 2100C를 사용하였고, HPLC는 Waters사의 US/Alliance 2695 Separations Module, 2998 Photodiode Array Detector 로 분석하였다.

검체 선정

실험에 사용된 시험약은 임의적으로 선택한 브롬화옥틸로늄 40 mg을 함유한 제조회사별 2개 품목과 브롬화피나베륨 50 mg을 함유하는 제조회사별 4개 품목을 선정하였다. 「대한약전외 의약품 기준」의 브롬화옥틸로늄 정과 브롬화피나베륨 정은 정량법에 따라 함량시험을 하였을 때, 품목별로 함량차이가 5% 이내인 로트를 검체로 선정하였다(Table I).

예비시험

검체로 선정된 로트(A-1, C-1)의 검체 6개를 가지고 「대한약전」 일반시험법 중 용출시험법 제 2법(Paddle법)에 따라 시험하였다. "의약품동등성시험관리규정"에 따른 용출액 4가지(pH 1.2, pH 4.0, pH 6.8 시험액 및 물)를 「대한약전」 9개정에 명시된 규정에 따라 제조하여 900 ml씩 사용하였고, 용출액 채취간격(5, 10, 15, 30, 45, 60, 90, 120분)과 회전속도(50 rpm) 조건도 고려하였다. 용출액의 채취간격 시간은 "의약품동등성시험관리규정"의 시험약의 평균용출률이 85%를 넘거나 장용성제제를 제외한 기타 경구용제제의 각각 시험액에서의 120분 전후에서 평균 용출률이 5% 이내 변화되는 시점에서는 시험을 종료하여도 되는 근거로 120분까지 용출시험의 채취간격을 정하였다. 용출시험의 분석방법은 「대한약전외 의약품 기준」에 수록된 브롬화옥틸로늄 정과 브롬화피나베륨 정은 정량법인 자외가시흡광도측정법에 따라 표준액을 각 시험액에 대하여 약 5, 10, 20, 40, 80 µl/m가 되도록 조제하여 검량선을 작성하였고, 용출 후 검액은 0.45 µm 멤브레인필터로 여과한 후 브롬화옥틸로늄 정은 292 nm, 브롬화피나베륨 정은 243 nm에서 흡광도를 측정하여 용출률을 계산하였다.

HPLC의 분석조건 확립

「대한약전외 의약품 기준」에 수록된 브롬화옥틸로늄 정과 브

Table I – List of octylonium bromide tablets and pinaverium bromide tablets

Item	Product name	Sample no.	Dosage form	Remarks				
				Contents (%)	Labeled amount			
Octylonium bromide tablets	A	A-1	Film coated tablet	98.4	40 mg/tablet			
		A-2		97.3				
		A-3		98.5				
	B	B-1	Uncoated tablet	95.7	40 mg/tablet			
		C-1		98.1				
		C-2		98.1				
Pinaverium bromide tablets	C	C-3	Film coated tablet	98.3	50 mg/tablet			
		D		D-1		Film coated tablet	99.5	50 mg/tablet
		E		E-1		Film coated tablet	101.1	50 mg/tablet
	F	F-1	Uncoated tablet	98.4	50 mg/tablet			

브롬화피나베륨 정 의 정량법은 자외가시부흡광도측정법으로 고시 되어 있으나, 본 연구에서는 용출시험 분석방법을 액체크로마토 그래프법으로 확립하여 특이성, 직선성, 정확성, 정밀성, 정량한 계를 측정하였다. 이 두 정 의 HPLC분석조건은 SP[^] Column C18 UG 80(250×4.6 mm, 5 μm) 칼럼을 사용하여 Acetonitril 과 10 mM KH₂PO₄를 75 : 25의 비율로 조제한 이동상으로 유량 0.8 ml/min 하여 자외부흡광도계의 측정과장을 브롬화옥틸로 늄 정은 292 nm에서, 브롬화피나베륨 정은 243 nm에서 측정하 였다.

브롬화옥틸로늄 정 - 특이성은 표준액 및 용출시험액을 검액으 로 하여 이들의 크로마토그램 및 포토다이오드어레이(PDA)를 이 용하여 첨가제에 의한 주성분 피크의 간섭여부를 확인하였다. 직 선성은 브롬화옥틸로늄 표준품(99.0%)을 시험액(물)에 녹여 각 각 약 5, 10, 20, 35, 50 μl/ml 해당액을 표준액 I, II, III, IV, V로 하여 분석법의 전 조작을 3회 수행하여 각각 직선식을 구하고, 각 직선식 결정계수(R²)로부터 직선성을 평가하였다. 정확성은 브롬화옥틸로늄 표준품(99.0%) 약 20 mg을 취하여 각 시험액(물) 에 녹여 정확하게 20 ml로 한 것을 표준원액(약 1.0 mg/ml)으로 하고, 시험액 A-1 1정을 시험액(물) 1000 ml에 녹인 액을 제제 희석액으로 하였다. 표준원액 및 제제 희석액을 취하여 시험액 (물)을 넣어 만든 각각 약 10, 20, 40 μl/ml 해당액을 정확성 시 험용액으로 하여 각 농도의 정확성 시험용액 I, II, III 용액에 대 해서 분석법의 전 조작을 각 농도당 3회씩 반복 측정한 결과로 부터 회수율(%)을 계산하여 정확성을 평가하였다. 정밀성은 브 롬화옥틸로늄 표준품(99.0%) 약 20 mg을 취하여 시험액(물)에 녹여 정확하게 20 ml로 한 것을 표준원액(약 1.0 mg/ml)으로 하 고, 표준원액 3.4 ml를 취하여 시험액(물)을 가하여 100 ml로 한 정밀성 시험용액을 가지고 분석법의 전 조작을 6회 반복 측정한 결과로부터 상대표준편차(%)를 계산하여 정밀성을 평가하였다. 정량한계는 반응의 표준편차와 검량선의 기울기에 근거하는 방 법에 따라 구하였다.

브롬화피나베륨 정 - 특이성은 표준액 및 용출시험액을 검액으 로 하여 이들의 크로마토그램 및 포토다이오드어레이(PDA)를 이 용하여 첨가제에 의한 주성분 피크의 간섭여부를 확인하였다. 직 선성은 브롬화피나베륨 표준품(99.7%)을 시험액(pH 4.0)에 녹여 각각 약 5, 15, 30, 45, 60 μl/ml 해당액을 표준액 I, II, III, IV, V 로 하여 분석법의 전 조작을 3회 수행하여 각각 직선식을 구하 고, 각 직선식 결정계수(R²)로부터 직선성을 평가하였다. 정확성 은 브롬화피나베륨 표준품(99.7%) 약 20 mg을 취하여 각 시험 액(pH 4.0)에 녹여 정확하게 20 ml로 한 것을 표준원액(약 1.0 mg/ml)으로 하고, 시험액 C-1 1정을 시험액(pH 4.0) 1000 ml 에 녹인 액을 제제 희석액으로 하였다. 표준원액 및 제제 희석액 을 취하여 시험액(pH 4.0)을 넣어 만든 각각 약 12.5, 25, 50 μl/ml 해당액을 정확성 시험용액으로 하여 각 농도의 정확성시험용

액 I, II, III 용액에 대해서 분석법의 전 조작을 각 농도당 3회씩 반복 측정한 결과로부터 회수율(%)을 계산하여 정확성을 평가하 였다. 정밀성은 브롬화피나베륨 표준품(99.7%) 약 20 mg을 취하 여 시험액(pH 4.0)에 녹여 정확하게 20 ml로 한 것을 표준원액 (약 1.0 mg/ml)으로 하고, 표준원액 4.0 ml를 취하여 시험액(pH 4.0)을 가하여 100 ml로 한 정밀성 시험용액을 가지고 분석법의 전 조작을 6회 반복 측정한 결과로부터 상대표준편차(%)를 계산 하여 정밀성을 평가하였다. 정량한계는 반응의 표준편차와 검량 선의 기울기에 근거하는 방법에 따라 구하였다.

본시험 및 실험실간 검증시험

예비시험 결과를 바탕으로 선정된 용출 시험액 및 용출 조건 을 가지고 시험약 A, C 각 3개 롯트 당 검체 12개를 가지고, 본 시험 및 실험실간 검증시험을 실시하였다. 브롬화옥틸로늄 정 의 용출 시험액 및 용출 조건은 「대한약전」 일반시험법 중 용출시 험법 제 2법(Paddle법)에 따라 37±0.5°C의 물 시험액 900 ml를 사용하여 회전속도 50 rpm으로 용출액 채취간격(5, 10, 15, 30, 45분)을 설정하여 진행하였다. 브롬화피나베륨 정 의 용출 시험액 및 용출 조건은 「대한약전」 일반시험법 중 용출시험법 제 2법 (Paddle법)에 따라 37±0.5°C의 pH 4.0 시험액 900 ml를 사용하 여 회전속도 50 rpm으로 용출액 채취간격(5, 10, 15, 30, 45분) 을 설정하여 진행하였다. 실험실간 검증시험은 동 연구과제를 수 행하고 있는 6개 지방청 중 임의적으로 선택된 부산지방식품의 약품안전청에서 실시하였다.

추가 시험약 용출시험

본시험 결과 및 실험실간 검증시험 결과를 바탕으로 설정된 용출 규격에 따라 시험약 B, D, E, F 각 1롯트 당 검체 6개를 가지고 용출시험을 실시하였다.

실험결과 및 고찰

예비시험

브롬화옥틸로늄 정 의 제조회사별 2개 품목을 선정하여 "경구 용의약품의 용출 규격 설정 지침" 예비시험 조건에 따라 용출양 상을 비교 검토한 결과 네가지 용출액에서 모두 60분 이내에 80% 이상에 도달하였다(Fig. 1). 이를 근거로 시험의 용이성 등 을 고려하여 물을 시험액으로 선정하였다. 또한 브롬화피나베륨 정 의 제조회사별 4개 품목을 선정하여 "경구용 의약품의 용출규 격 설정 지침" 예비시험 조건에 따라 용출양상을 비교 검토한 결 과 물을 제외한 세가지 용출액에서 모두 45분 이내에 80% 이상 에 도달하였으나, 약 pH 7 부근에서는 해당 품목의 안전성이 확 보되지 않는 특성을 근거로 시험의 용이성 등을 고려하여 pH 4.0을 시험액으로 선정하였다(Fig. 2).

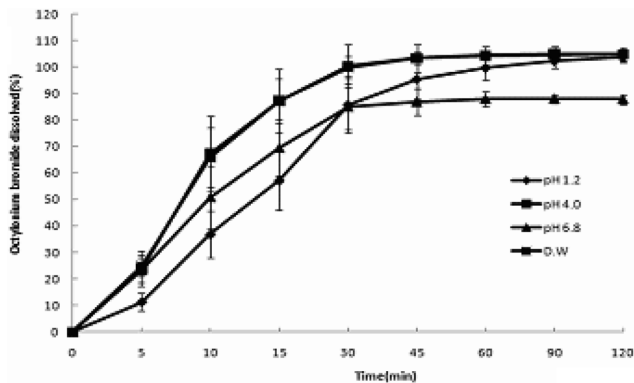


Fig. 1 – Preliminary dissolution profiles of octylonium bromide tablets A-1.

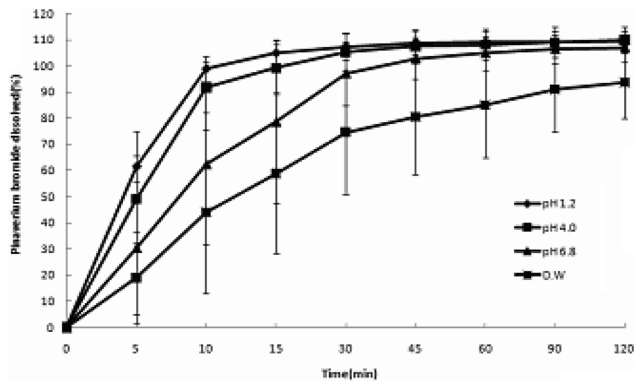


Fig. 2 – Preliminary dissolution profiles of pinaverium bromide tablets C-1.

HPLC의 분석조건 확립

브롬화옥틸로늄 정 – 용출시험분석법의 밸리데이션 결과 포도 다이오드어레이(PDA)를 이용하여 주성분 피크의 단일성 여부를 확인하였다(Fig. 3). 브롬화옥틸로늄은 5~50 µg/ml의 범위에서 결정계수(R^2) 0.999 이상을 나타내었고, 정확성은 브롬화옥틸로늄의 경우 표준액 I, II, III 용액(각각 10, 20, 40 µg/ml)을 가지고 분석법 전 조작을 각 농도 3회씩 반복 측정된 결과 평균 회수율 100.3%, 표준편차 1.5%의 결과를 나타내었다. 정밀성은 정밀성 시험용액을 가지고 분석법의 전 조작을 6회 반복 측정된 결과로부터 구한 상대표준편차는 0.4%였으며, 정량한계는 반응의 표준편차와 검량선의 기울기에 근거하는 방법에 따라 측정하였을 때 4.3 µg/ml로 나타났었다(Table II).

브롬화피나베륨 정 – 용출시험분석법의 밸리데이션 결과 포도 다이오드어레이(PDA)를 이용하여 주성분 피크의 단일성 여부를 확인하였다(Fig. 4). 브롬화피나베륨은 5~60 µg/ml의 범위에서 결정계수(R^2) 0.999 이상을 나타내어 양호한 직선성을 나타내었다. 브롬화피나베륨은 정확성 시험용액 I, II, III(각각 12.5, 25, 50 µg/ml)을 가지고 분석법 전 조작을 각 농도 3회씩 반복 측정된 결과 평균 회수율 100.4%, 표준편차 0.7%의 결과를 나타내

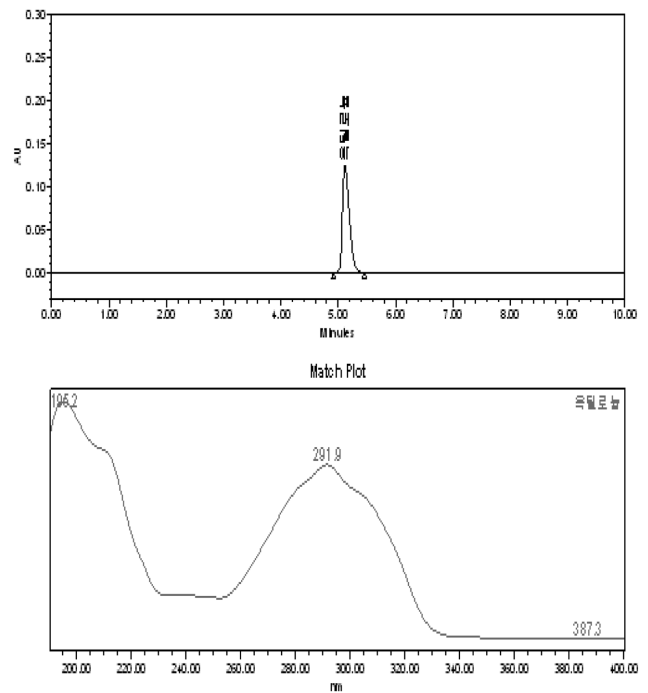


Fig. 3 – Chromatogram and PDA scan of octylonium bromide solution.

Table II – Validation of analytical method for dissolution of octylonium bromide tablets

Dissolution medium	Item	Result
Water	Linearity	$\gamma^2 > 0.9997$
	Accuracy (n=9)	100.3±1.5
	Precision (n=6)	RSD=0.4
	Limits of quantitation	4.3 µg/ml

었다. 정밀성시험용 표준액을 가지고 분석법의 전 조작을 6회 반복 측정된 결과로부터 구한 상대표준편차는 0.3%의 결과를 나타내었고, 정량한계는 반응의 표준편차와 검량선의 기울기에 근거하는 방법에 따라 측정하였을 때 정량한계는 2.2 µg/ml로 나타났었다(Table III).

본시험 및 실험실간 검증시험

예비시험결과를 바탕으로 선정된 용출시험액 및 용출조건을 가지고 시험약 A, C 3개 룯트 당 검체 12개를 가지고 본시험 및 실험실간 검증시험(부산지방식품의약품안전청)을 실시하였다. 그 결과 브롬화옥틸로늄 정의 시험약 A는 30분에 85% 이상 용출되었고(Table IV, V/Fig. 5), 브롬화피나베륨 정의 시험약 C는 15분에 80% 이상 용출되었다(Table VI, VII/Fig. 6). 이를 바탕으로 브롬화옥틸로늄 정의 용출 규격을 30분에 85% 이상, 브롬화피나베륨 정의 용출 규격을 15분, 80% 이상으로 설정하였다.

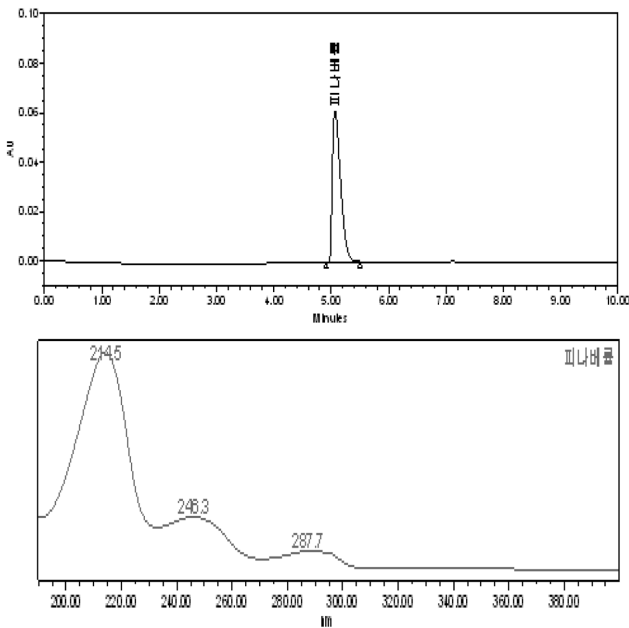


Fig. 4 – Chromatogram and PDA scan of pinaverium bromide solution.

Table III – Validation of analytical method for dissolution of pinaverium bromide tablets

Dissolution medium	Item	Result
pH 4.0	Linearity	$\gamma^2 > 0.9995$
	Accuracy (n=9)	100.4±0.7
	Precision (n=6)	RSD=0.3
	Limits of quantitation	2.2 µg/ml

추가시험약 용출시험

본시험 결과 및 실험실간 검증시험 결과를 바탕으로 설정된 용출 규격에 따라 추가 시험약(B, D, E, F) 각 1롯트 당 검체 6

Table IV – Dissolution of octylonium bromide tablet A (Daegu KFDA)

Item	Product	Lot No.	Dissolution rate (%) (Mean±S.D.)				
			5 min	10 min	15 min	30 min	45 min
Octylonium bromide tablets	A	A-1	21.7±6.8	63.3±17.1	87.1±10.1	101.6±4.6	101.8±7.3
		A-2	20.4±3.3	68.7±8.6	89.4±8.3	103.4±6.7	103.8±3.7
		A-3	24.2±4.2	66.2±10.7	88.9±6.3	100.9±2.5	102.2±4.2
		Mean	22.1±4.8	66.1±12.1	88.5±8.2	102.0±4.6	102.6±5.1

Table V – Dissolution of octylonium bromide tablet A (Busan KFDA)

Item	Product	Lot No.	Dissolution rate (%) (Mean±S.D.)				
			5 min	10 min	15 min	30 min	45 min
Octylonium bromide tablets	A	A-1	24.4±18.0	57.8±8.6	84.2±7.1	105.4±4.4	106.7±3.1
		A-2	17.5±5.6	56.8±6.6	82.5±4.8	104.0±2.1	105.8±2.3
		A-3	22.4±2.4	64.0±4.8	88.4±4.2	104.0±6.5	108.2±4.1
		Mean	21.4±8.7	59.5±6.7	85.0±5.4	104.5±4.3	106.9±3.2

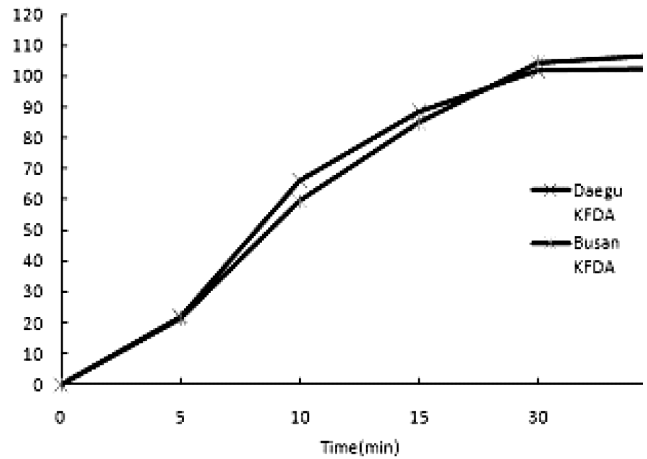


Fig. 5 – Dissolution profile of octylonium bromide tablets A (Daegu KFDA & Busan KFDA).

개를 가지고 용출시험을 실시하였다(Table VIII, IX). 제품의 제형에 따라 용출초기 시점에는 용출률의 차이를 보였으나, 용출규격 설정 시간에는 용출규격에 모두 적합함을 알 수 있었다.

결론

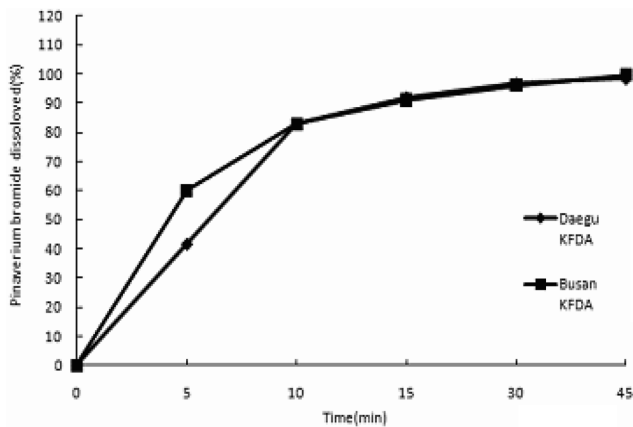
브롬화옥틸로늄 정과 브롬화피나베륨 정의 용출시험조건 설정을 위한 제조회사별 시험약을 선정하여 "경구용약품의 용출규격 설정 지침"에 따라 각 용출액(pH 1.2, pH 4.0, pH 6.8 시험액 및 물)에 대한 용출 패턴을 확인하기 위해 예비시험을 수행하였다. 예비시험 결과를 바탕으로 용출액을 브롬화옥틸로늄 정은 물로 시험액을 정하였고, 브롬화피나베륨 정은 pH 4.0 시험액으로 선정하여 본 시험을 수행한 결과 용출조건을 설정할 수 있는 자료를 확보하였다. 또한, 용출액 중 브롬화옥틸로늄과 브롬화피나베륨의 용출시험의 분석방법 설정의 타당성을 확인하기

Table VI – Dissolution of pinaverium bromide tablets C (Daegu KFDA)

Item	Product	Lot No.	Dissolution rate(%) (Mean±S.D.)				
			5 min	10 min	15 min	30 min	45 min
Pinaverium bromide tablets	C	C-1	38.2±11.6	81.6±8.4	91.3±6.1	98.2±3.8	97.8±3
		C-2	38.6±8.9	81.9±5.4	91.5±3.3	95.2±3.4	98.8±3
		C-3	48.1±7.5	85.4±5.3	93.4±5.4	96.9±3.9	98.9±3.3
		Mean	41.6±9.3	83.0±6.4	92.1±4.9	96.8±3.7	98.5±3.1

Table VII – Dissolution of pinaverium bromide tablets C (Busan KFDA)

Item	Product	Lot No.	Dissolution rate(%) (Mean±S.D.)				
			5 min	10 min	15 min	30 min	45 min
Pinaverium bromide tablets	C	C-1	57.9±8.9	81±9.2	90.7±6.2	93.8±10.4	98.2±6
		C-2	63.8±7.7	86.1±6.2	91.2±7.2	99.9±4.5	102.2±3.7
		C-3	58.1±8.9	81.4±9.3	91.2±6.2	94.4±10.5	98.8±6.1
		Mean	59.9±8.5	82.8±8.2	91.0±6.5	96.0±8.5	99.7±5.3

**Fig. 6** – Dissolution profile of pinaverium bromide tablets C (Daegu KFDA & Busan KFDA).

위해 "의약품등 분석법의 밸리데이션에 대한 지침"에 따라 특이성, 직선성, 정확성, 정밀성을 확인하였다. 본시험 및 실험실간 교차시험 결과 각 용출시험 규격을 브롬화옥틸로늄 정은 30분에

서 85% 이상으로 하였고, 브롬화피나베륨 정은 15분에서 80% 이상으로 설정하였으며 추가 시험약에 대해 설정된 규격에 따라 용출 시험을 실시하여 적합여부를 판정하였다. 본 연구결과를 「대한약전의 의약품 기준」 중 용출규격이 미 설정된 경우용 고형제에 대해 용출규격의 설정과 관리를 통해 의약품의 제조·생산·유통과정에 있어서의 일정한 품질이 확보된 제품을 지속적으로 공급되는데 기여할 것으로 기대된다.

감사의 말씀

본 연구는 식품의약품안전청의 자체연구개발사업(09101의약안221)으로 대구지방식품의약품안전청에서 수행하였으며, 연구수행에 도움을 주신 동화약품, 일양약품께 감사드립니다.

참고문헌

- 1) 식품의약품안전청 연구개발사업 : 고시수제 의약품의 용출규격 설

Table VIII – Dissolution of octylonium bromide tablets B

Dissolution conditions	Dissolution specification	Product	Result (Mean±S.D.)
Dissolution medium: Water, 900 ml Apparatus: Paddle method, apparatus II Rotational speed: 50 rpm Temp.: 37±0.5°C	30 min, not less than 85%	B	92.2±4%

Table IX – Dissolution of pinaverium bromide tablets D, E, F

Dissolution conditions	Dissolution specification	Product	Result (Mean±S.D.)
Dissolution medium: pH 4.0, 900 ml Apparatus: Paddle method, apparatus II Rotational speed: 50 rpm Temp.: 37±0.5°C	15 min, not less than 80%	D	94.8±4.3%
		E	100.6±4.4%
		F	91.3±3.9%

- 정에 관한 연구, 김영옥 등 (2009).
- 2) 식품의약품안전청 : 대한약전 의약품등 기준 제 3개정 (2007).
 - 3) 식품의약품안전청 용역연구개발사업 : 의약품 동등성 재평가 대상 성분의 생동성 평가방법에 관한 연구(브롬화옥틸로늄), 강원구 등 (2006).
 - 4) de Weerd, G. A., Beke, R. P., Verdier, H. G., Barbier, F., Jonckheere, J. A. and de Leenheer, A. P.: Quantitative gas chromatographic mass spectrometric determination of pinaverium-bromide in human serum. *Biomed. Mass Spectrum.* **10**, 162 (1983).
 - 5) Lu, C. L., Chen, C. Y., Chang, F. Y., Chang, S. S., Kang, L. J., Lu, R. H. and Lee, S. D. : Effect of a calcium channel blocker and antispasmodic in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *J. Gastroenterol. Hepatol.* **15**, 925 (2000).
 - 6) Bouchoucha, M., Faye, A., Devroede, G. and Arzac, M. : Effect of oral pinaverium bromide on colonic response to food in irritable bowel syndrome patients. *Biomed. Pharmacother.* **54**, 381 (2000).
 - 7) Scarpignato, C. and Pelosini, I. : Management of irritable bowel syndrome, novel approaches to the pharmacology of gut motility. *Can. J. Gastroenterol.* **13**, 50A (1999).
 - 8) Dai, Y., Liu, J. X., Li, J. X. and Xu, Y. F. : Effect of pinaverium bromide on stress-induced colonic smooth muscle contractility disorder in rats. *World J. Gastroenterol.* **9**, 557 (2003).
 - 9) 식품의약품안전청 용역연구개발사업 : 브롬화피나베리움의 생체이용률시험 및 생물학적동등성시험 표준지침 작성, 한상범 등 (2004).
 - 10) 대한약전 9개정 : 경구용의약품의 용출규격 설정 지침 (2007).
 - 11) 식품의약품안전청 고시 : 의약품동등성시험관리규정 (2005).
 - 12) 대한약전 9개정 : 의약품등 분석법의 밸리데이션에 대한 지침 (2007).