

## 고시 수재 의약품 중 피라세탐 정 및 브롬화수소산페노테롤 정의 용출시험법 개발

김은정<sup>\*,\*\*\*,#</sup> · 이진하<sup>\*</sup> · 박찬호<sup>\*</sup> · 손경희<sup>\*\*\*</sup> · 김인규<sup>\*\*\*</sup> · 김동섭<sup>\*\*\*\*</sup> · 사홍기<sup>\*\*\*\*\*</sup> · 최후균<sup>\*\*\*\*\*</sup>

<sup>\*</sup>광주지방식품의약품안전청 유해물질분석과, <sup>\*\*</sup>조선대학교 대학원 식품의약학과,

<sup>\*\*\*</sup>식품의약품안전평가원 의약품규격연구과, <sup>\*\*\*\*</sup>식품의약품안전평가원 의료제품연구부,

<sup>\*\*\*\*\*</sup>이화여자대학교 약학대학, <sup>\*\*\*\*\*</sup>조선대학교 약학대학

(Received May 30, 2011; Revised June 10, 2011; Accepted June 20, 2011)

## Development of Dissolution Testing Method for Piracetam Tablets and Fenoterol Hydrobromide Tablets in Korean Pharmaceutical Codex

Eun-Jung Kim<sup>\*,\*\*\*,#</sup>, JinHa Lee<sup>\*</sup>, ChanHo Park<sup>\*</sup>, KyungHee Sohn<sup>\*\*\*</sup>, InKyu Kim<sup>\*\*\*</sup>,  
Dong-Sup Kim<sup>\*\*\*\*</sup>, HongKee Sah<sup>\*\*\*\*\*</sup> and Hoo-Kyun Choi<sup>\*\*\*\*\*</sup>

<sup>\*</sup>Gwangju Regional Food and Drug Administration, Hazardous Substances Analysis Division, Gwangju 500-480, Korea

<sup>\*\*</sup>Chosun University, Graduate School, Department of Food & Drug, Gwangju 501-759, Korea

<sup>\*\*\*</sup>Pharmaceutical Standardization Research and Testing Division, National Institute of Food and Drug Safety Evaluation,  
Chungcheongbuk-do 363-951, Korea

<sup>\*\*\*\*</sup>Pharmaceuticals and Medical Devices Research Department, National Institute of Food and Drug Safety Evaluation,  
Chungcheongbuk-do 363-951, Korea

<sup>\*\*\*\*\*</sup>Ehwa Womnans University, College of Pharmacy, Seoul 120-750, Korea

<sup>\*\*\*\*\*</sup>Chosun University, College of Pharmacy, Gwangju 501-759, Korea

**Abstract** — Although the dissolution test can serve as an effective tool for quality control and predictor of *in vivo* performance, there are a number of drugs with no established dissolution specifications in Korean Pharmaceutical Codex (KPC). Among those commercially available, Piracetam Tablets and Fenoterol hydrobromide Tablets were selected to develop the dissolution testing method. The dissolution condition was determined based on the "Guidelines on Specifications of Dissolution tests for Oral dosage forms" of Korea Food & Drug Administration (KFDA). The dissolution test for Piracetam Tablets was carried out under sink condition with distilled water as dissolution medium, paddle rotation speed at 50 rpm and medium volume of 900 ml. More than 80% of its label claim was released within 30 min. In case of Fenoterol hydrobromide Tablets, distilled water was also found to be suitable to ensure sink condition. The rotation speed of 50 rpm and 900 ml of dissolution medium were used to evaluate the dissolution profile. The dissolution rate of fenoterol hydrobromide was over 90% in 15 min. The HPLC analysis methods were validated in terms of accuracy, precision, specificity, linearity, quantitation limit and range. The results suggested that the analytical methods used are simple and suitable to measure the dissolution rate of piracetam and fenoterol hydrobromide. Therefore, the analysis methods could be utilized in setting dissolution specifications of Piracetam Tablets and Fenoterol hydrobromide Tablets in the revised version of KPC.

**Keywords** □ dissolution test, piracetam tablets, fenoterol hydrobromide tablets

경구용 고형제제의 용출시험은 제형으로부터 약물의 방출 및 생리적 조건에서 약물의 용출을 예측하는 시험으로서 유효성분이 위장관내에서 흡수되어 작용하는 정도를 예측하는 지표가 될

수 있다. 또한 제제학적인 측면에서 제품 로트별 품질의 균일성, 생산 공정의 밸리데이션, 제품의 안정성, 제제 조성 및 처방 개발, 유효기간 중 품질의 적합성 여부 판단 등에 대한 유용한 정보를 제공할 수 있다. 이러한 측면에서 경구용 의약품 제품이 판매되기 전에 실험실적으로(*in vitro*) 용출시험이 수행되어야 하며, USP에서도 거의 대부분의 경구용 고형제제 의약품에서 봉쇄시험 또는 용출시험을 필수항목으로 설정하도록 하고 있다. 특히,

#본 논문에 관한 문의는 저자에게로  
(전화) 062-602-1503 (팩스) 062-602-1440  
(E-mail) flora20@korea.kr

정제의 경우 유효성분을 방출하지 않고 작은 조각으로 깨질 수 있기 때문에 봉쇄시험만으로 생체내(*in vivo*)에서 활성성분이 어느 정도로 작용할 수 있는지 평가할 수는 없다. 그러나 현재 식품의약품안전청고시 「대한약전의 의약품 기준(Korean Pharmaceutical Codex, KPC)」(3)에 수제된 의약품 중 많은 품목에서 용출규격이 설정되어 있지 않다.

따라서 국내유통 의약품의 품질관리 향상과 의약품 규격의 국제화를 위해 용출규격이 미설정된 품목에 대한 용출을 연구하여 규격을 새로 설정하는 것이 시급히 요구되고 있다. 이에 본 연구에서는 「대한약전의 의약품 기준」에 수제된 의약품 중 용출규격이 설정되지 않은 피라세탐 정과 브롬화수소산페노테롤 정을 선정하여 「경구용의약품의 용출 규격 설정 지침」을 기본으로 하여 용출규격을 설정하였다. 우선, 시험결과의 신뢰성을 위해 사용하는 용출시험 장치를 밸리데이션 한 후, 용출액 분석을 위한 고성능액체크로마토그래프(HPLC) 분석법을 확립하여 예비시험 및 본실험을 진행하였다. 이러한 결과를 토대로 용출시험 규격을 설정하고 이를 실험실간 교차시험을 통해 검증하였다. 또한 대조약과 동일한 성분을 갖는 시험약을 이용하여 확립된 시험방법으로 시험하여 예상 용출규격에 적용해보았다.

본 연구결과는 「대한약전의 의약품 기준(KPC)」(3)에 수제된 의약품 중 용출시험이 미설정된 정제의 용출규격 설정을 위한 기초자료로 활용되어, 국내 유통 의약품의 품질경쟁력을 높이는데 기여할 것으로 사료된다.

### 실험방법

#### 품목선정

「대한약전의 의약품 기준(KPC)」(3)에 수제된 의약품 중 용출규격이 미설정된 단일성분의 경구용 고형제제 의약품 중 수용성 제제인 피라세탐 정과 브롬화수소산페노테롤 정을 선정한 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 두 제품 모두 대조약 이외에 현재 유통되는 제품이 한 개 제품밖에 없어 시험약을 한 개로 선정하였다. 피라세탐 정은 아세틸콜린 전달체로서 대뇌피질하부에 대하여 대뇌피질이 발휘하는 조절기능을 향상시키는 작용을 갖고 있다. 이로서 대뇌외상증후군의 개선, 허혈성 뇌경색, 고령자의 인지력 장애(집중력, 기억력 장애) 증상을 개선하는데 사용된다. 페노테롤은  $\beta$ -아드레날린 작용을 갖고 있으며  $\beta_2$ -receptor에 특이적으로 작용하는 교감신경흥분제로서 기관지 천식, 경련성 천식 성기관지염, 만성기관지염, 폐기종, 진폐증 등과 같은 기도폐쇄성 장애에 의한 호흡곤란 등 여러 증상을 완화하는데 사용되고 있다. 위 품목에 대하여 연구결과보고서 및 논문 검색 등을 통하

**Table I** – Piracetam tablets and fenoterol hydrobromide tablets

Drug	Product name	Sample no.	Dosage form	Labeled amount
Piracetam tablets	Reference 가	가-1	Film coated tablets	800 mg/Tab.
		가-2 가-3		
	Test 나	나		
Fenoterol hydrobromide tablets	Reference A	A-1	Uncoated tablets	2.5 mg/Tab.
		A-2 A-3		
	Test B	B		

여 성분 물리적인 특성 및 분석 조건 등에 대한 정보를 수집하여 실험을 진행하였다.

#### 시약 및 기기

표준품으로는 피라세탐(Sigma, P5295) 및 브롬화수소산 페노테롤(Sigma, F1016)을 구입하여 사용하였으며, 고성능액체크로마토그래프(HPLC) 이동상 제조에 사용한 아세트니트릴 등의 시약은 모두 HPLC 등급을 사용하였다. 용출시험기는 4300 Dissolution system(Distek, USA)이 장착된 DISTEK EVOLUTION 6300(Distek, USA)을 사용하였고, HPLC는 Nanospace SI-2 system(Shiseido, Japan)를 사용하였다.

#### 함량시험

**피라세탐 정** - 대조약 가-1, 가-2, 가-3 및 시험약 나에 대하여 「대한약전의 의약품 기준」 '피라세탐 정' 정량법에 따라 시험하였다. 피라세탐 약 50 mg에 해당하는 양을 정밀하게 달아 50 ml 용량플라스크에 넣고 물을 넣어 흔들어 섞고 물을 넣어 50 ml로 한 다음 여과하였다. 여액 2 ml를 취하여 50 ml 용량플라스크에 넣고 물로 채워 50 ml로 하여 검액으로 하였다. 따로 피라세탐 표준품 약 50 mg을 정밀하게 달아 검액과 같이 조작하여 표준액으로 한다. 검액 및 표준액을 가지고 액체크로마토그래프법에 따라 시험하여 파장 214 nm에서 분석된 피크면적을 구하여 함량계산을 하였다.

**브롬화수소산페노테롤 정** - 대조약 A-1, A-2, A-3 및 시험약 B에 대하여 「대한약전의 의약품 기준」 '브롬화수소산페노테롤 정' 정량법에 따라 시험하였다. 브롬화수소산페노테롤 약 5 mg에 해당하는 양을 정밀하게 달아 100 ml 용량플라스크에 넣고 0.01 mol/l 염산 50 ml를 넣는다. 30분간 흔들어 섞은 다음 0.01 mol/l 염산으로 채우고 여과한 다음 검액으로 하였다. 따로 브롬화수소산페노테롤 표준품 약 20 mg을 정밀하게 달아 0.01 mol/l 염산을 넣어 100 ml로 한다. 이 액 5 ml를 취하여 0.01 mol/l 염산을 넣어 20 ml로 하여 표준액으로 하였다. 검액 및 표준액을 가지고 0.01 mol/l 염산을 대조액으로하여 자외가시

**Table II** – Conditions of preliminary dissolution test for piracetam tablets

Apparatus	KP General Tests, Dissolution Test Apparatus II (Paddle)
Dissolution medium	pH 1.2, pH 4.0, pH 6.8, Distilled Water
Medium volume	900 ml
Sampling time	5, 10, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 180 min
Temp.	37±0.5°C
Rotation speed	50 rpm

부흡광도측정법에 따라 파장 274 nm에서 흡광도를 측정하여 함량계산을 하였다.

### 용출시험

#### 예비시험 및 분석조건 확립

**피라세탐 정** – 대조약 가-1 및 시험약 나에 대하여 대한약전 일반정보 「경구용 의약품의 용출 규격 설정 지침」에 따라 예비 시험 조건(Table II)을 설정하여 pH 1.2, pH 4.0, pH 6.8, 물을 시험액으로 하여 용출양상을 비교·검토하였다. 분석방법(Table III)은 고시에 수재된 피라세탐의 함량시험법을 바탕으로 하였으나, 물을 제외한 나머지 시험액에서는 단일한 피크를 얻기 어려워서 문헌을 참고하여 용출시험액에 따라 다른 HPLC 이동상 조건을 가지고 측정하였다.

**브롬화수소산페노테롤 정** – 대조약 A-1 및 시험약 B에 대하여 대한약전 일반정보 「경구용 의약품의 용출 규격 설정 지침」에 따라 예비시험 조건(Table IV)을 설정하여 pH 1.2, pH 4.0, pH 6.8 및 물을 시험액으로 하여 용출양상을 비교·검토해 보았다. 「대한약전의 의약품 기준」에 수재된 브롬화수소산 페노테롤의 정량법은 자외가시부흡광도법으로 되어 있으나, 더 정확하고 신뢰성 있는 결과를 위하여 용출시험액중의 브롬화수소산 페노테롤의 분석방법을 HPLC 분석법으로 확립하였다(Table V).

#### 분석방법 밸리데이션

피라세탐 정과 브롬화수소산페노테롤 정 확립된 HPLC 분석법 검증을 위하여 특이성, 직선성, 정확성, 정밀성, 정량한계를 검토하였다.

**Table III** – HPLC analytical conditions of piracetam tablets

Detector	UV 214 nm
Column	Capcell Pak C18 (250×4.6 mm, 5 μm)
Column temperature	40°C
Mobile phase	Dissolution medium, pH 1.2-0.01% HClO <sub>4</sub> : Acetonitrile (90 : 10) Dissolution medium, pH 4.0 and pH 6.8-pH 5.8 phosphate buffer solution : Acetonitrile (90 : 10) Dissolution medium, distilled water – 10% methanol pH 6.5 solution adjusted with 0.001 mol/l (NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>
Injection volume	10 μl °C
Flow rate	0.8 ml/min

**Table IV** – Conditions of preliminary dissolution test for fenoterol hydrobromide tablets

Apparatus	KP General Tests, Dissolution Test Apparatus II (Paddle)
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

### 피라세탐정

#### 1) 특이성

용출율이 100%가 되는 농도에서 표준액 및 용출시험액의 크로마토그램과 포토다이오드 어레이(PDA)를 이용하여 얻은 흡수 스펙트럼을 비교하여 첨가제에 의한 주성분 피크의 간섭 여부를 확인하였다.

#### 2) 직선성

피라세탐 표준액(각각 약 5.3, 15.9, 26.6, 37.2, 53 μg/ml)에 대하여 검량선을 작성하였고, 분석법의 전 조작을 3회 수행하여 직선식을 구하여 각 직선식의 결정계수(R<sup>2</sup>)로부터 직선성을 평가하였다.

#### 3) 정확성

피라세탐 표준용액과 제제 회색액을 혼합하여 정확성시험용액 I, II, III(각각 약 17.7, 31, 44.4 μg/ml)에 대해서 분석법의 전 조작을 각 농도당 3회씩 반복 측정한 결과로부터 회수율(%)을 계산하여 정확성을 평가하였다.

#### 4) 정밀성

정밀성 시험용액(약 46 μg/ml)을 가지고 분석법의 전 조작을 6회 반복 측정한 결과로부터 상대표준편차(%)를 계산하여 정밀성을 평가하였다.

#### 5) 정량한계

반응의 표준편차와 검량선의 기울기에 근거하는 방법에 따라 정량한계를 구하였다. 정량한계는 아래 식에 의해 결정하였다.

$$\text{정량한계(QL)} = 10 \times \delta / S$$

여기에서 δ는 반응의 표준편차, S는 검량선의 기울기를 나타낸다. 기울기 S는 분석대상물질의 검량선으로부터 구하였으며, 표

**Table V** – HPLC analytical conditions of fenoterol hydrobromide tablets

Detector	UV 276 nm
Column	Capcell Pak C18 (250×4.6 mm, 5 μm)
Column temperature	40°C
Mobile phase	pH 3.2 buffer solution : Acetonitrile (1000 : 270) *pH 3.2 buffer solution - pH 3.2 (heptanesulfonic acid 2.5 g/l) solution adjusted with phosphoric acid
Injection volume	100 μl
Flow rate	1.0 ml/min

준편차  $\delta$ 는 검량선의 y절편의 표준편차를 이용하였다.

브롬화수소산페노테롤 정

#### 1) 특이성

용출율이 100%가 되는 농도에서 표준액 및 용출시험액의 크로마토그램과 포토다이오드 어레이(PDA)를 이용하여 얻은 흡수 스펙트럼을 비교하여 첨가제에 의한 주성분 피크의 간섭 여부를 확인하였다.

#### 2) 직선성

브롬화수소산페노테롤 표준액(0.66, 1.32, 1.98, 2.64, 3.3 μg/ml)에 대하여 검량선을 작성하였고, 분석법의 전 조작을 3회 수행하여 직선식을 구하여 각 직선식의 결정계수( $R^2$ )로부터 직선성을 평가하였다.

#### 3) 정확성

브롬화수소산 페노테롤 표준용액과 제제 희석액을 혼합하여 정확성시험용액 I, II, III(1.68, 2.23, 2.79 μg/ml)에 대해서 분석법의 전 조작을 각 농도당 3회씩 반복 측정된 결과로부터 회수율(%)을 계산하여 정확성을 평가하였다.

#### 4) 정밀성

정밀성 시험용액(약 2.8 μg/ml)을 가지고 분석법의 전 조작을 6회 반복 측정된 결과로부터 상대표준편차(%)를 계산하여 정밀성을 평가하였다.

#### 5) 정량한계

반응의 표준편차와 검량선의 기울기에 근거하는 방법에 따라 정량한계를 구하였다. 정량한계는 아래 식에 의해 결정하였다.

$$\text{정량한계(QL)} = 10 \times \delta / S$$

여기에서  $\delta$ 는 반응의 표준편차, S는 검량선의 기울기를 나타낸다. 기울기 S는 분석대상물질의 검량선으로부터 구하였으며, 표준편차  $\delta$ 는 검량선의 y절편의 표준편차를 이용하였다.

#### 본시험 및 실험실간 교차시험

예비시험 결과를 바탕으로 선정된 용출시험액 및 용출조건(Table VI, Table VII)으로 피라세탐 정은 대조약 세 롯트 가-1, 가-2, 가-3, 브롬화수소산페노테롤 정은 대조약 세 롯트 A-1, A-

**Table VI** – Conditions of dissolution test for piracetam 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	50 rpm

**Table VII** – Conditions of dissolution test for fenoterol hydrobromide 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 min
Temp.	37±0.5°C
Rotation speed	50 rpm

2, A-3에 대하여 한 롯트당 검체 12개를 가지고 본시험 및 실험실간 교차시험(대전지방식품의약품안전청)을 실시하였다.

#### 추가 시험의 용출시험

본시험 결과 및 실험실간 교차시험 결과를 바탕으로 설정된 용출 규격에 따라 추가 시험약 1롯트, 롯트 당 검체 6개에 대하여 용출시험을 실시하였다.

### 실험결과 및 고찰

#### 함량시험

「경구용약품의 용출 규격 설정지침」에 의하면 용출규격 설정에 사용되는 품목은 약물의 표시량과 5% 이내 또는 대조약과 시험약의 함량차이가 5% 이내인 롯트를 선정하도록 되어있다. 따라서 「대한약전의 의약품 기준」에 수제되어 있는 방법에 따라 피라세탐 정과 브롬화수소산페노테롤 정에 대한 대조약, 시험약에 대한 함량시험을 실시하였다. 피라세탐 정과 브롬화수소산페노테롤 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

### 피라세탐 정의 용출규격 설정

**예비시험 결과** - 대조약 가-1 및 시험약 나를 대상으로 「경구용 의약품의 용출 규격 설정 지침」의 예비시험 조건에 따라 용출양상을 검토한 결과 모두 60분 이내에 85% 이상에 도달하였다(Fig. 1). 이러한 결과를 바탕으로 시험액 준비의 용이성, 환경친화적 측면 등을 고려하여 물을 용출 시험액으로 선정하였다. 또한 피라세탐은 일반방출제제로서 1시간 이내에 70~85% 범위의 용출률을 나타내는 시험조건으로 설정 가능하므로 회전속도는 50 rpm으로 선정하였다.

**HPLC 분석법 밸리데이션 결과** - 용출액 중 피라세탐 성분 에 대한 HPLC 정량 분석법의 타당성을 입증하기 위해 대한약전 일반정보 「의약품 등 분석법의 밸리데이션에 대한 지침」에 따라 시험하여 특이성, 직선성, 정확성, 정밀성, 정량한계 등을 확인하였다. 물을 용출액으로 선정하였으므로 「대한약전의 의약품 기준」에 수재된 피라세탐 정량법을 바탕으로 하여 분석법을 검증하였다. 특이성의 경우 포토다이오드어레이(PDA)를 이용하여 주성분 피크의 단일성을 확인하였을 때, 표준액과 검액에서 주성분 피크가 동일한 스펙트럼을 보여 첨가제에 의해 주성분 피크가 영향 받지 않음을 알 수 있었다(Fig. 2). 용출 시험 첫 채취 포인트를 포함하여 120% 해당하는 농도의 범위에 해당하는 5.3~53 µg/ml 범위에서 결정계수( $R^2$ ) 0.999 이상을 나타내어 양호한 직선성을 나타내었다. 정확성시험용액 I, II, III 용액(각각 17.7, 31, 44.4 µg/ml)에 대해서 각 농도당 3회씩 반복 측정했을 때 평균 회수율 100.59%, 표준편차 0.888%로 나타내어 기준인 98.0~102.0%에 적합하였다. 정밀성은 예상 용출규격에 해당하는 농도로 46 µg/ml의 용액을 6회 반복 측정하여 상대표준편차를 계산한 결과 0.60%로서 우수한 결과를 나타내었다. 반응의 표준편차와 검량선의 기울기에 근거하는 방법에 따라 계산하였

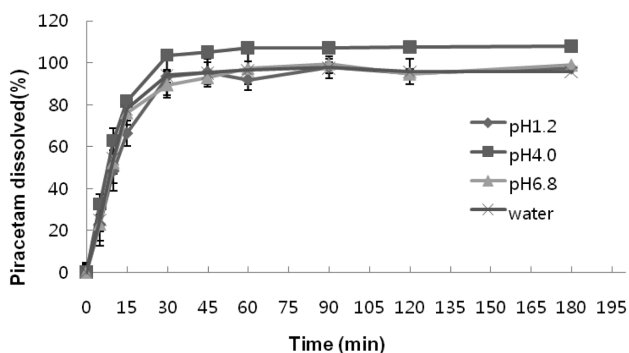


Fig. 1 - Dissolution profile of reference drug of piracetam tablets 가-1.

을 때 정량한계는 1.400 µg/ml로 나타났다.

**본시험 및 교차시험 결과** - 대조약 가-1, 가-2, 가-3을 대상으로 시험액을 물 900 ml로 하여 Table VI의 방법으로 용출시험한 결과를 Fig. 3에 나타내었다. 용출개시 30분 후 대조약 세 룯트 에 대한 평균용출률은 각각 94.9±6.2(%), 96.8±4.4(%), 98.5±3.3(%로 전체에 대한 평균용출률은 96.7±4.6%)였다. 따라서 용출규격을 30분, 중간 용출률을 나타내는 가-2의 평균용출률보다 약 10% 낮은 값인 80%를 기준규격으로 설정하였다. 또한 대

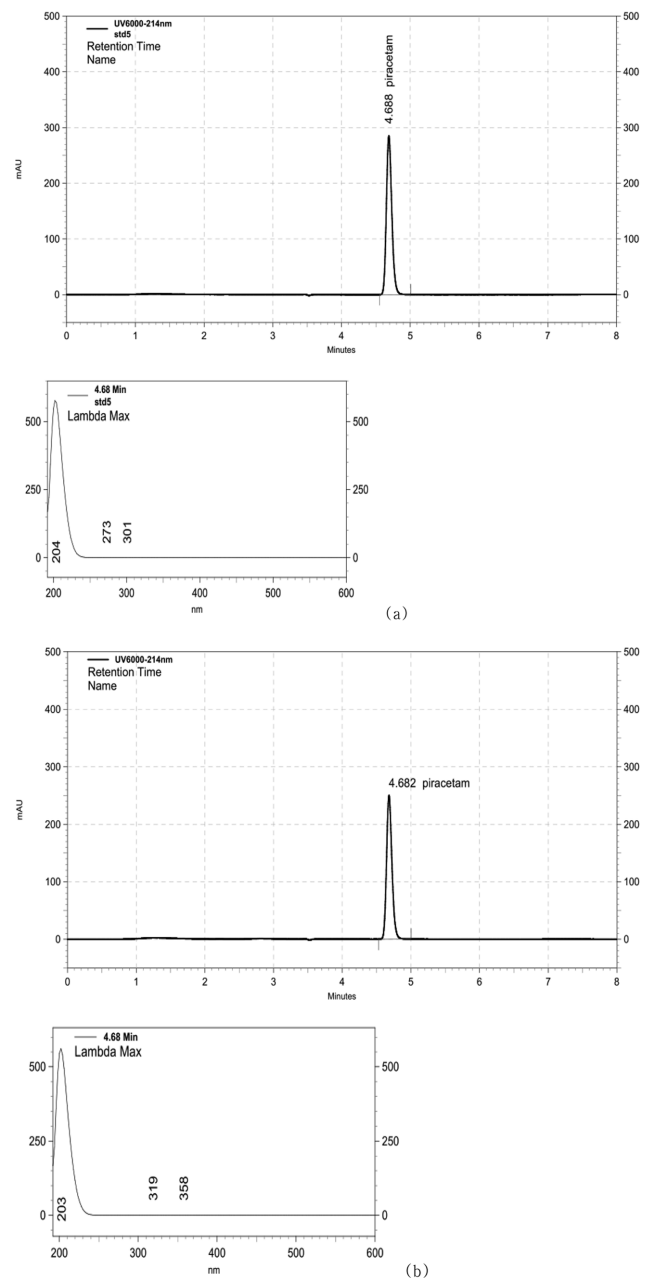
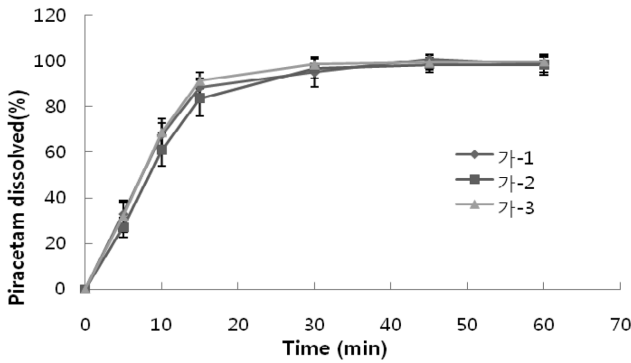
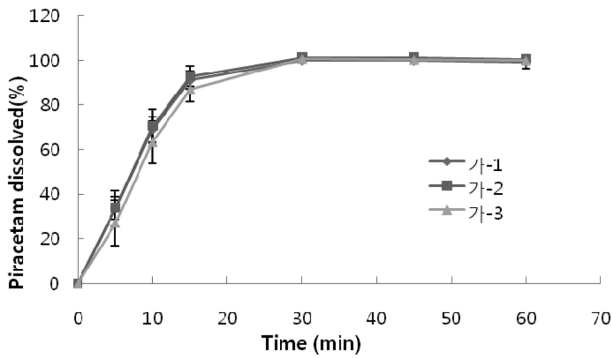


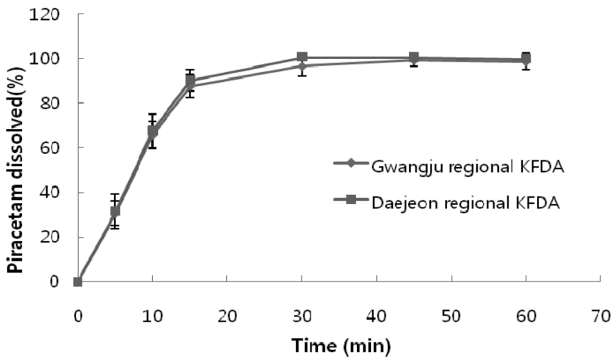
Fig. 2 - (a) Chromatogram and PDA scan of standard solution; piracetam, (b) Chromatogram and PDA scan of sample solution; piracetam.



(a)



(b)



(c)

Fig. 3 – (a) Dissolution profile of piracetam tablets 가 (Gwangju regional KFDA), (b) Dissolution profile of piracetam tablets 가 (Daejeon regional KFDA), (c) Dissolution profile of piracetam tablets 가 (Gwangju & Daejeon regional KFDA).

전지방식품의약품안전청과 교차시험을 진행한 결과 유사한 용출 패턴을 나타내었다.

**추가 시험약 용출시험 결과** – 추가시험약(나)에 대하여 본 시험을 통한 예상 용출규격에 근거하여 용출시험을 진행하였다. 추가 시험약을 다양하게 구매하여 비교하려고 하였으나, 현재 허가받은 후 실제 유통되고 있는 피라세탐 정은 대조약을 제외하고 한 품목이었다. 피라세탐 정 시험약 나 의 경우 30분에서 6개 검체 평균용출률은 예상 용출규격에 적합한 결과가 나왔다.

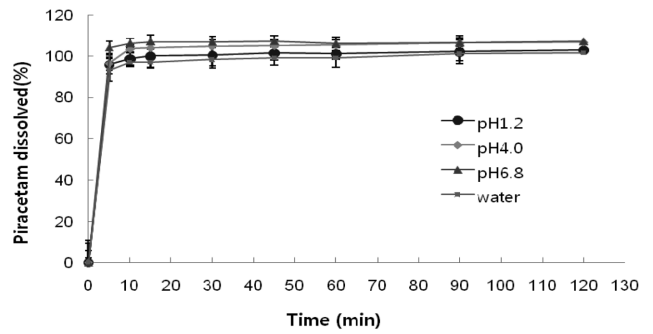


Fig. 4 – Dissolution profile of reference drug of fenoterol hydrobromide tablets A-1.

**브롬화수소산 페노테롤 정 의 용출규격 설정**

**예비시험 결과** – 브롬화수소산페노테롤 정 의 제조회사별 2개 품목을 선정(대조약 A-1 및 시험약 B)하여 「경구용의약품의 용출 규격 설정 지침」의 예비시험 조건에 따라 용출양상을 검토한 결과 모두 10분 이내에 85% 이상에 도달하였다(Fig. 4). 현재 판매되고 있는 브롬화수소산페노테롤 정은 나정으로서 초기 용출율이 매우 빠르게 나타났다. 이러한 결과를 바탕으로 피라세탐 정과 마찬가지로 물을 용출 시험액으로 선정하고 회전속도 50 rpm으로 선정하였다.

**HPLC 분석법 밸리데이션 결과** – 용출액 중 브롬화수소산페노테롤 성분에 대한 HPLC 정량 분석법의 타당성을 입증하기 위해 특이성, 직선성, 정확성, 정밀성, 정량한계 등을 확인하였다. 포토다이오드어레이(PDA)를 이용하여 주성분 피크의 단일성을 확인하고, 표준액과 검액에서 주성분 피크가 동일한 스펙트럼을 보여 첨가제에 의해 주성분 피크가 영향 받지 않음을 알 수 있었다(Fig. 5). 브롬화수소산페노테롤로서 0.66~3.3 µg/ml 농도의 범위에서 결정계수(R<sup>2</sup>) 0.999 이상을 나타내어 양호한 직선성을 나타내었다. 현재 유통되고 있는 브롬화수소산페노테롤 정은 2.5 mg/정으로서 직선성을 구하기 위한 농도 범위는 좁은 편이었다. 정확성시험용액 I, II, III 용액(각각 1.68, 2.23, 2.79 µg/ml)을 가지고 각 농도 3회씩 반복 측정했을 때 평균 회수율 100.19%, 표준편차 0.962%로 나타내었으며, 정밀성 시험용액을 가지고 분석법의 전 조작을 6회 반복 측정한 결과로부터 구한 상대표준편차는 0.63%로 우수한 결과를 나타내었다. 반응의 표준편차와 검량선의 기울기에 근거하는 방법에 따라 계산하였을 때 정량한계는 0.411 µg/m로 나타났다.

**본시험 및 교차시험 결과** – 대조약 A-1, A-2, A-3을 대상으로 시험액을 물 900 ml로 하여 Table VII의 방법으로 용출시험 한 결과를 Fig. 6에 나타내었다. 용출개시 10분 후 대조약 세 룯트에 대한 평균용출률은 각각 95.7±3.0(%), 97.5±5.6(%), 98.6±7.9(%로 전체에 대한 평균용출률은 97.3±5.5(%였다. 따라서 이를 바탕으로 용출규격을 15분, 중간 용출률을 나타내는 A-2의

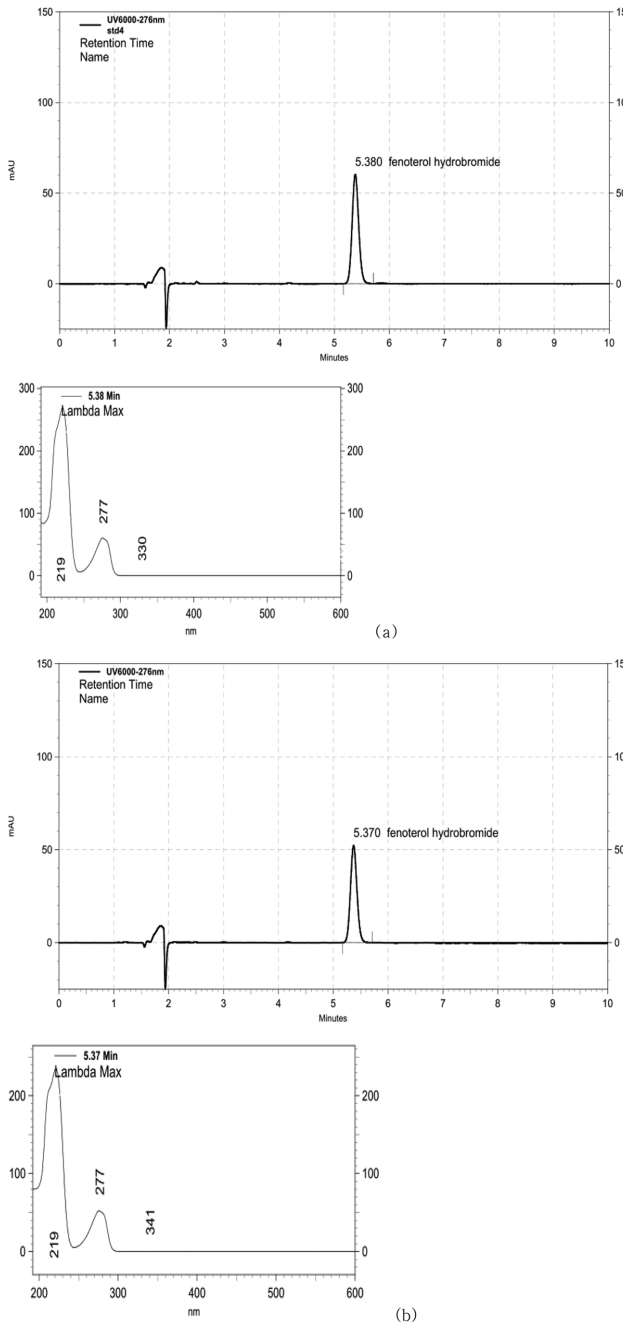


Fig. 5 – (a) Chromatogram and PDA scan of standard solution; fenoterol hydrobromide, (b) Chromatogram and PDA scan of sample solution; fenoterol hydrobromide.

평균용출률보다 약 10% 낮은 값인 80%를 기준규격으로 설정하였다. 또한 대전지방식품의약품안전청과 교차시험을 진행한 결과 유사한 용출패턴을 나타내었다.

**추가 시험약 용출시험 결과** – 추가시험약(B)에 대하여 본 시험을 통한 예상 용출규격에 근거하여 용출시험을 진행하였다. 브롬화수소산페노테롤 정 또한 현재 허가받은 후 실제 유통되고 있는 제품은 대조약을 제외하고 한 품목이었다. 브롬화수소산페노

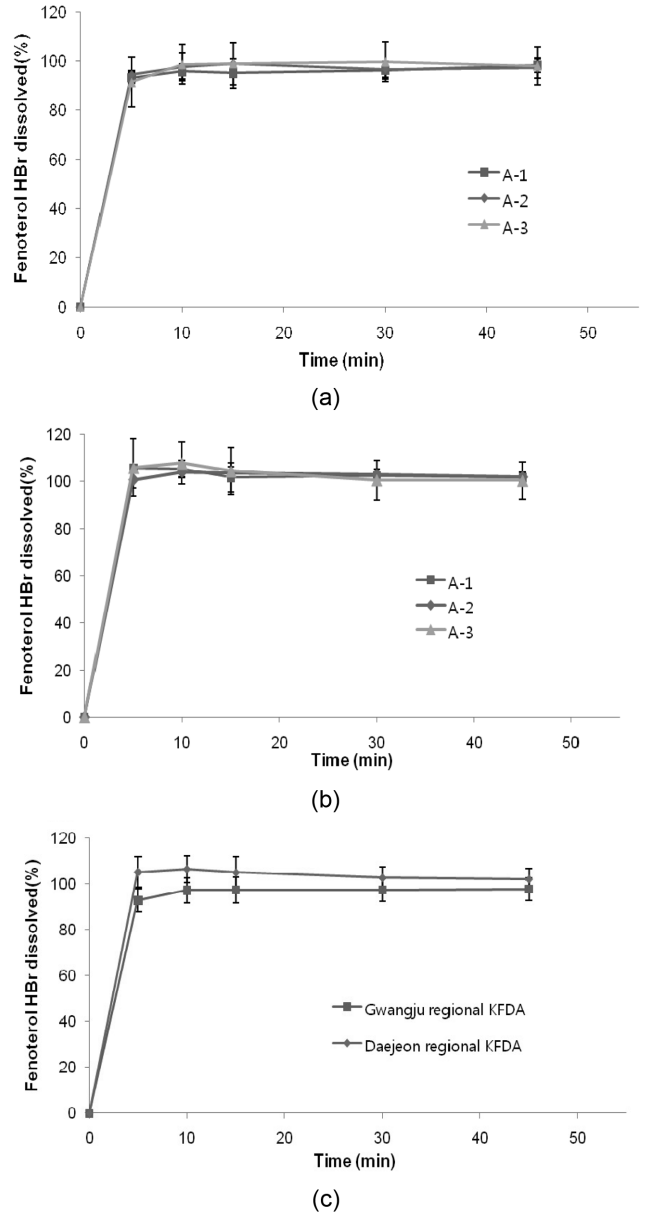


Fig. 6 – (a) Dissolution profile of fenoterol hydrobromide tablets A (Gwangju regional KFDA), (b) Dissolution profile of fenoterol hydrobromide tablets A (Daejeon regional KFDA), (c) Dissolution profile of fenoterol hydrobromide tablets A (Gwangju & Daejeon regional KFDA).

테롤 정 시험약 B의 경우 15분에서 6개 검체 평균용출률은 예상 용출규격에 적합한 결과가 나왔다.

### 결론

본 연구에서는 「대한약전의 의약품등 기준」에 수재된 의약품 중 용출규격이 미설정된 경구용 고형제제로서 피라세탐 정과 브롬화수소산페노테롤 정의 용출규격을 설정하고자 하였다. 시

험조건 설정을 위해 각각 대조약과 시험약을 선정하여 「경구용 의약품의 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 용출액을 물로 선정하여 본 시험을 수행한 결과 용출조건을 설정할 수 있는 자료를 확보하였다. 용출액 중 피라세탐 및 브롬화수소산페노테롤 성분의 분석을 위해 신속하고 정확한 HPLC분석법을 확립하였고, 타당성을 확인하기 위해 대한약전 「의약품등 분석법의 밸리데이션에 대한 지침」에 따라 특이성, 직선성, 정확성, 정밀성을 확인하였다. 본시험 및 실험실간 교차시험 결과 각각의 용출규격을 피라세탐 정은 용출개시 후 30분에서 80% 이상으로, 브롬화수소산페노테롤 정은 용출개시 후 15분에서 80% 이상으로 설정함이 타당하다고 사료된다. 또한 이들 각 품목의 시험약에 대해 확립된 시험법을 적용하여 용출시험을 수행한 결과, 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 글

본 연구는 식품의약품안전청 2010년도 연구개발사업의 지원에 의하여 수행되었습니다(10171의약안213).

## 참고문헌

- 1) 식품의약품안전청 : 대한약전의약품등 기준 제 3개정 (2007).
- 2) 식품의약품안전청 : 경구용의약품의 용출 규격 설정 지침. 대한약전 제 9개정 (2009).
- 3) 식품의약품안전청 : 의약품등 분석법의 밸리데이션에 대한 지침.

대한약전 제 9개정 (2009).

- 4) 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.
- 5) USP, Disintegration and Dissolution of dietary supplements <2040> In USP 32-NF 27, USP (2009).
- 6) 사흥기 : 비교용출시험과 용출규격의 상관성 연구, 식품의약품안전청 용역연구개발사업 (2004).
- 7) 사흥기 : 의약품의 제제동등성평가(II)-경구용 제제의 제제성 평가, 동등식품의약품안전청 용역연구개발사업 (2003).
- 8) 사흥기 : 의약품의 제제동등성평가(III)-경구용 제제의 제제동등성 평가, 식품의약품안전청 용역연구개발사업 (2004).
- 9) 박상애 등 : 의약품 규격의 국제화사업(I), 식품의약품안전청 연구개발사업 (2003).
- 10) J. Sean, S., Alex M., O., Beverly, N., Hong, J., Monica, D. and Mark, B. : Validation of dissolution method with HPLC analysis for lasofoxifen tartrate low dose tablets. *J. Pharm. Biomed. Anal.* **44**, 1064 (2007).
- 11) Garcia, C. V., Paim, C. S., Steppe, M. and Schapoval, E. E. S. : Development and validation of a dissolution test for reveprazole sodium in coated tablets. *J. Pharm. Biomed. Anal.* **41**, 833 (2006).
- 12) 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).
- 13) Gudrun, F. : Guideline on dissolution profile comparison. *Drug Inform. J.* **35**, 865 (2001).
- 14) 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).