

이토프리드염산염 정과 티로프라미드염산염 정의 용출시험법 개발

김정현 · 이종화 · 최란 · 최연희 · 이종철 · 안지혜 · 이광문 · 심영훈 · 강신정 · 사흥기* · 최후균** · 김인규#

식품의약품안전평가원, *이화여자대학교 약학대학, **조선대학교 약학대학

(Received March 19, 2013; Revised June 13, 2013; Accepted June 13, 2013)

Development of Dissolution Test for Itopride Hydrochloride Tablets and Tiropramide Hydrochloride Tablets

Jung Hyun Kim, Jong Hwa Lee, Lan Choi, Yeon Hee Choi, Jong Chul Lee, Ji Hye An, Gwang Moon Lee, Young Hoon Shim, Shin-Jung Kang, Hong-Kee Sah*, Hoo-Kyun Choi** and In-Kyu Kim#

National Institute of Food and Drug Safety Evaluation (NIFDS-MFDS), Chungbuk 363-700, Korea

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

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

Abstract — Dissolution test has been performed to control drug quality and to predict *in vivo* drug release profile of solid dosage forms, so there's a drift towards setting dissolution test instead of disintegration test. However, some solid dosage forms in *Korea Pharmaceutical Codex* (KPC) are not established the dissolution test yet, so these monographs are necessary to set the specification of dissolution test. In this study, we developed the specification and test method of dissolution test for itopride hydrochloride tablets and tiropramide hydrochloride tablets which are not established the dissolution test yet. According to the 「Manual for Guideline Application for Validation of Analytical Procedures」 and 「Guidelines on Specification of Dissolution test for Oral dosage form」 of *Korean Pharmacopoeia* (KP), we validated and established each development method. Based on the preliminary dissolution profile, we set the dissolution condition (paddle apparatus, pH 1.2 media, 50 rpm). For this condition, we performed the main dissolution test to determine the specification (45 min, 85%). Finally, we validated each analytical method by specificity, linearity, accuracy and precision. These developed methods will be included the next supplement of KPC and also contributed to the quality control of medicines.

Keywords □ dissolution test, itopride hydrochloride, tiropramide hydrochloride

용출시험은 제제학적인 면에서 처방 및 제조공정 등의 변동을 관리하기 위한 유효한 판단 기준이 되며 생물학적 비동등성을 방지할 수 있는 수단으로 활용될 수 있어, 보다 나은 품질 관리를 위해 봉쇄시험 보다 용출시험을 설정하는 것이 전 세계적인 추세이다. 식품의약품안전청 고시 수재 의약품 중에는 용출시험이 아니라 봉쇄시험이 설정된 의약품이 다수 포함되어 있어 용출규격 설정이 필요한 실정이다. 본 연구에서는 「대한민국약전의약품기준」 수재 의약품 중 용출규격이 설정되지 않은 이토프리드염산염 정과 신규 수재 예정인 티로프라미드염산염 정의 용출규격을 설정하고자 하였다. 용출시험 분석을 위한 액체크로마토

그래프법을 「의약품등 분석법의 밸리데이션에 대한 지침」¹⁾에 따라 확립하고, 「경구용 의약품의 용출 규격 설정 지침」²⁾에 따라 용출시험을 실시하였다. 이토프리드염산염 정 및 티로프라미드염산염 정 각각 예비시험 결과를 바탕으로 용출조건을 패들법, 용출액은 pH 1.2, 회전속도는 50 rpm으로 선정하였고 이에 따라 본시험을 진행하여 용출규격을 용출시험 개시 후 45분, 80% 이상으로 설정하였다. 또한 밸리데이션을 통해 특이성, 직선성, 정확성, 정밀성을 검증하여 분석법의 타당성을 확보하였으며, 실험실간 교차시험을 통해 용출규격의 타당성을 검증하였다. 또한 국내 유통 의약품을 시험약으로 하여 확립된 시험법에 적용해보았다. 본 연구를 통해 용출시험이 미설정된 제제의 용출규격을 설정하여 국내 유통 의약품의 품질관리 수준을 향상시켜 경구용 고형제제의 품질관리 선진화에 기여할 것으로 기대된다.

#본 논문에 관한 문의는 저자에게로
(전화) 053-589-2701 (팩스) 053-592-2709
(E-mail) ikkim@korea.kr

실험방법

시약 및 기기

이토프리드염산염 표준품은 대희화학(주), 티로프라미드염산염 표준품 (주)삼오제약에서 분양받아 사용하였으며, 액체크로마토그래프용 acetonitrile은 B&J(Columbia, USA)사로부터, acetic acid는 Merck(Darmstadt, Germany)로부터, sodium acetate, sodium hydroxide, potassium dihydrogen phosphate, sodium chloride, hydrochloric acid, potassium phosphate monobasic 및 phosphoric acid은 Wako(Osaka, Japan)에서 구입하여 사용하였다.

용출시험기는 VARIAN(North Carolina, USA) VK7020S를 사용하였고, 액체크로마토그래프는 Waters(Massachusetts, USA) US/Alliance 2695 Separations Module, 2996 Photodiode Array Detector로 분석하였다.

검체 선정

국내 허가 및 유통 현황을 조사하여 이토프리드염산염 정과 티로프라미드염산염 정 각각의 시험약을 선정하였다(Table I). 이토프리드염산염(itopride hydrochloride, N-[[4-(2-Dimethylaminoethoxy)phenyl]methyl]-3,4-dimethoxybenzamide), $C_{20}H_{26}N_2O_4 \cdot HCl$, MW 394.90)은 도파민 D_2 수용체 길항작용과 아세틸콜린 에스테라제 저해작용의 협력을 통해 소화관 운동을 항진시키는 효과를 나타낸다. 또한 화학수용체 발동대(Chemoreceptor Trigger Zone; CTZ)의 도파민 D_2 수용체 길항작용에 의해 오심, 구토를 억제하는 효과를 나타내 기능성 소화불량으로 인한 소화기 증상(복부팽만감, 상복부통, 식욕부진, 흉통, 오심, 구토)에 사용한다³⁻⁵⁾(Fig. 1(a)). 티로프라미드염산염(tiropramide hydrochloride,

Table I – List of Itopride hydrochloride tablets and Tiropramide hydrochloride tablets

Item	Product name	Dosage forms	Labeled amount
Itopride hydrochloride tablets	A	Tablets	50 mg/tablet
Tiropramide hydrochloride tablets	B	Tablets	100 mg/tablet
	C		
	D		

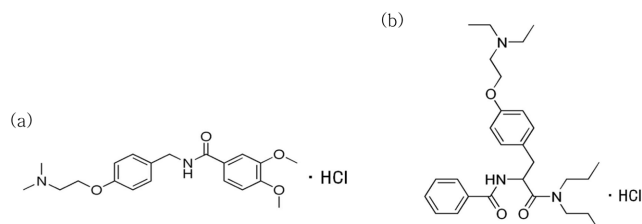


Fig. 1 – (a) Structure of itopride hydrochloride, (b) Structure of tiropramide hydrochloride.

$N\alpha$ -benzoyl-O-[2-(diethylamino)ethyl]-N,N-dipropyltyrosinamide, $C_{28}H_{41}N_3O_3 \cdot HCl$, MW 504.04)은 평활근 세포 내 아데닐사이클라제 효소를 활성화시켜 c-AMP의 양을 증가시켜 근육 세포 내의 칼슘저장소에 과잉의 칼슘이온을 저장하여 각종 평활근의 과도한 수축을 정상화시키는 효과를 나타낸다.⁶⁾ 간담도 산통, 여러 원인에 의한 복부산통, 신장·요관의 산통에서의 급성 경련성 동통과 위장관 이상운동증, 담석증, 담낭염, 수술 후 유착에서의 복부 경련 및 동통에 사용한다⁷⁾(Fig. 1(b)).

예비시험

A 및 B 제품 검체 6개를 가지고 「대한약전」 일반정보 「경구용약품의 용출 규격 설정 지침」²⁾에 따라 예비시험을 실시하였다. 4가지 용출액(pH 1.2, pH 4.0, pH 6.8 및 물)을 시험액으로 하여 「대한약전」 일반시험법 중 용출시험법 제2법(패들법)에 따라 시험하였다(Table II).

액체크로마토그래프법 분석조건 확립

「대한약전의약품기준」에 수재된 이토프리드염산염 정과 티로프라미드염산염 정 의 정량법은 자외가시부흡광도측정법이나

Table II – Condition of preliminary dissolution test for itopride hydrochloride tablets and tiropramide hydrochloride 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
Temperature	$37 \pm 0.5^\circ C$
Rotation speed	50 rpm

Table III – HPLC conditions for itopride hydrochloride tablets

Detector	UV 257 nm
Column	C18 (250×4.6 mm, 5 μ m)
Temperature	25°C
Mobile Phase	Buffer : Acetonitrile (80 : 20) * Buffer : Dissolve 13.6 g of potassium phosphate monobasic in 1,000 ml of water
Injection volume	10 μ l
Flow rate	1 ml/min

Table IV – HPLC conditions for tiropramide hydrochloride tablets

Detector	UV 230 nm
Column	C18 (150×4.6 mm, 5 μ m)
Temperature	25°C
Mobile Phase	Buffer (pH 2.5) : Acetonitrile (65 : 35) * Buffer : Dissolve 6.8 g of potassium phosphate monobasic in 1,000 ml of water adjust pH 2.5
Injection volume	10 μ l
Flow rate	1 ml/min

본 연구에서는 용출시험 분석법을 액체크로마토그래프법으로 확립하여 (Table III, IV)^{8,9)} 특이성, 직선성, 정확성, 정밀성, 정량한계를 포함한 밸리데이션을 통해 분석법의 타당성을 검증하였다.

이토프리드염산염 정 - 특이성은 표준액 및 검액을 Table III 조건에 따라 분석하여 얻은 크로마토그램 및 포토다이오드어레이(PDA)를 이용하여 주성분 피크의 간섭여부를 확인하였다. 직선성은 이토프리드염산염 표준품을 시험액(pH 1.2)에 녹여 각각 약 5.6, 19.4, 33.3, 47.2, 61.1 µg/ml 해당액을 표준액 I, II, III, IV 및 V로 하여 분석법의 전 조작을 3회 수행하여 각각 직선식을 구하고 각 직선식의 결정계수(R²)로부터 직선성을 평가하였다. 정확성은 이토프리드염산염 표준품 11.1 mg을 정밀히 취하여 시험액(pH 1.2)에 녹여 정확하게 20 ml로 한 것을 표준원액(555 µg/ml)로 하고, 시험약 A 1 정을 시험액(pH 1.2) 900 ml에 녹인 액을 제제회석액으로 하였다. 표준원액 및 제제회석액을 취하여 시험액(pH 1.2)을 넣어 각각 33.3, 44.4, 55.5 µg/ml 해당액을 정확성시험용액 I, II 및 III로 하여 분석법의 전 조작을 3회 반복 측정된 결과로부터 회수율(%)을 구하여 정확성을 평가하였다. 정밀성은 이토프리드염산염 표준품 11.1 mg을 정밀히 취하여 시험액(pH 1.2)에 녹여 정확하게 20 ml로 한 것을 표준원액(555 µg/ml)로 하고, 표준원액 2 ml를 취하여 시험액(pH 1.2)을 가하여 20 ml로 한 적을 정밀성시험용액으로 하여 분석법의 전 조작을 6회 반복 측정된 결과로부터 상대표준편차(%)를 계산하여 정밀성을 평가하였다. 정량한계는 반응의 표준편차와 검량선의 기울기에 근거하는 방법으로 구하였다.

티로프라미드염산염 정 - 특이성은 표준액 및 검액을 Table IV 조건에 따라 분석하여 얻은 크로마토그램 및 포토다이오드어레이(PDA)를 이용하여 주성분 피크의 간섭여부를 확인하였다. 직선성은 티로프라미드염산염 표준품을 시험액(pH 1.2)에 녹여 각각 약 6.7, 33.3, 61.1, 88.8, 116.6 µg/ml 해당액을 표준액 I, II, III, IV 및 V로 하여 분석법의 전 조작을 3회 수행하여 각각 직선식을 구하고 각 직선식의 결정계수(R²)로부터 직선성을 평가하였다. 정확성은 티로프라미드염산염 표준품 22.2 mg을 정밀히 취하여 시험액(pH 1.2)에 녹여 정확하게 20 ml로 한 것을 표준원액(1110 µg/ml)로 하고, 시험약 1 정을 시험액(pH 1.2) 900 ml에 녹인 액을 제제회석액으로 하였다. 표준원액 및 제제회석액을 취하여 시험액(pH 1.2)을 넣어 각각 66.6, 88.8, 111.0 µg/ml 해당액을 정확성시험용액 I, II 및 III로 하여 분석법의 전 조작을 3회 반복 측정된 결과로부터 회수율(%)을 구하여 정확성을 평가하였다. 정밀성은 티로프라미드염산염 표준품 22.2 mg을 정밀히 취하여 시험액(pH 1.2)에 녹여 정확하게 10 ml로 한 것을 표준원액(1110 µg/ml)로 하고, 표준원액 2 ml를 취하여 시험액(pH 1.2)을 가하여 20 ml로 한 것을 정밀성시험용액으로 하여 분석법의 전 조작을 6회 반복 측정된 결과로부터

Table V - Condition of dissolution test for itopride hydrochloride tablets and tiropramide hydrochloride tablets

Apparatus	KP general tests, dissolution test apparatus II (Paddle)
Dissolution medium	pH 1.2
Medium volume	900 ml
Sampling time	5, 10, 15, 30, 45, 60 min
Temperature	37±0.5°C
Rotation speed	50 rpm

상대표준편차(%)를 계산하여 정밀성을 평가하였다. 정량한계는 반응의 표준편차와 검량선의 기울기에 근거하는 방법으로 구하였다.

용출본시험 및 실험실간 교차시험

예비시험 결과를 바탕으로 설정한 용출시험액 및 용출조건 (Table V)으로 이토프리드염산염 정은 시험약 A에 대하여, 티로프라미드염산염 정은 시험약 B에 대하여 한 품목당 검체 3 로트, 각 12정을 가지고 본시험(Lab A) 및 교차시험(Lab B)을 실시하였다.

추가시험액 용출시험

본시험 결과 및 실험실간 교차시험 결과를 바탕으로 설정된 용출 규격에 따라 티로프라미드염산염 정 시험약 C 및 D에 대하여 한 품목당 1 로트 검체 6정을 가지고 용출시험을 실시하였다.

실험결과 및 고찰

예비시험

예비시험 결과 4가지 용출액(pH 1.2, pH 4.0, pH 6.8 및 물)에서 이토프리드염산염 정 및 티로프라미드염산염 정 모두 30분 이내에 85% 이상의 용출률을 나타내었으며 (Fig. 2, 3) 상대적으로 용출률의 편차가 적은 pH 1.2를 시험액으로 선정하였다.

액체크로마토그래프법 분석조건 확립

이토프리드염산염 정 - 용출시험 분석법 밸리데이션 결과 포토다이오드어레이(PDA)를 이용하여 주성분 피크의 단일성 여부를 확인하였다 (Fig. 4, 5). 이토프리드염산염은 5.6~61.1 µg/ml의 범위에서 결정계수(r) 0.999 이상을 나타내었고 (Table VI), 정확성 시험용액 I, II 및 III로 하여 분석법의 전 조작을 3회 반복 측정된 결과로부터 평균회수율 98.9%, 표준편차 0.2%의 결과를 나타내었다 (Table VII). 정밀성시험용액으로 분석법의 전 조작을 6회 반복 측정된 결과로부터 구한 상대표준편차는 0.1%였고 (Table VIII), 검량선의 기울기와 표준편차를 통해 구한 정량한계는 0.1 µg/ml이며, 밸리데이션 결과 개발한 시험법이 타당함을 확인하였다 (Table IX).

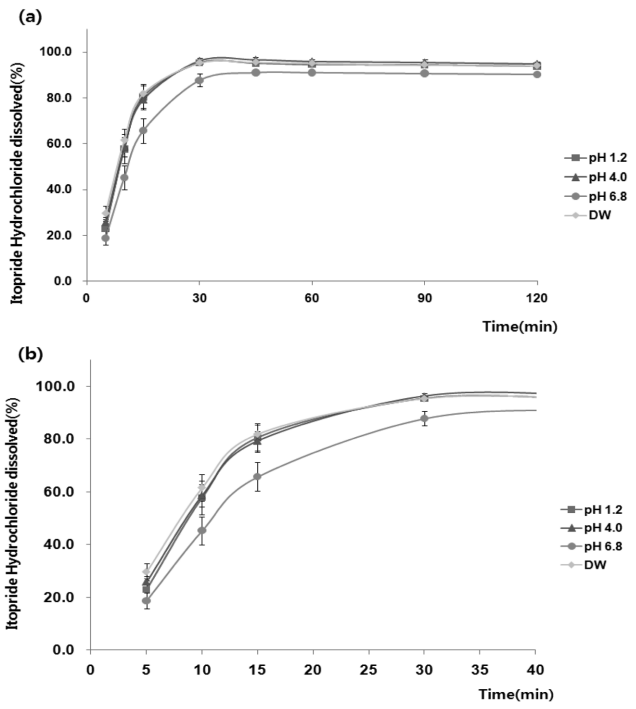


Fig. 2 – (a) Preliminary dissolution profiles of itopride hydrochloride tablets A, (b) enlargement of 0~40 minutes dissolution profiles in Fig. 2(a).

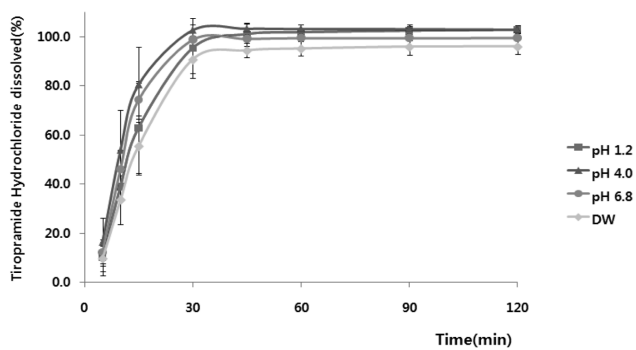


Fig. 3 – Preliminary dissolution profiles of tiropramide hydrochloride tablets B.

티로프라미드염산염 정 – 용출시험 분석법 밸리데이션 결과 포토다이오드어레이(PDA)를 이용하여 주성분 피크의 단일성 여부를 확인하였다(Fig. 6, 7). 티로프라미드염산염은 6.7~116.6 µg/m의 범위에서 결정계수(r) 0.999 이상을 나타내었고(Table X), 정확성시험용액 I, II 및 III로 하여 분석법의 전 조작을 3회 반복 측정한 결과로부터 평균회수율 99.1%, 표준편차 0.2%의 결과를 나타내었다(Table XI). 정밀성시험용액으로 분석법의 전 조작을 6회 반복 측정한 결과로부터 구한 상대표준편차는 0.1%였

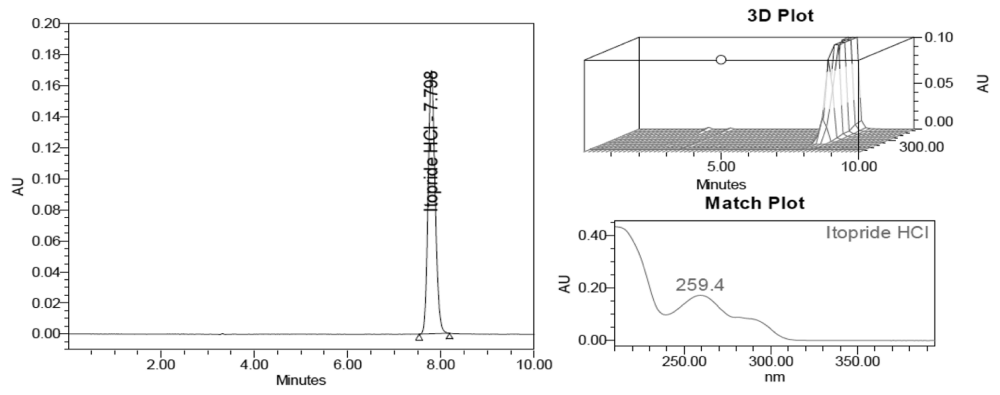


Fig. 4 – Chromatogram and PDA scan of itopride hydrochloride standard solution.

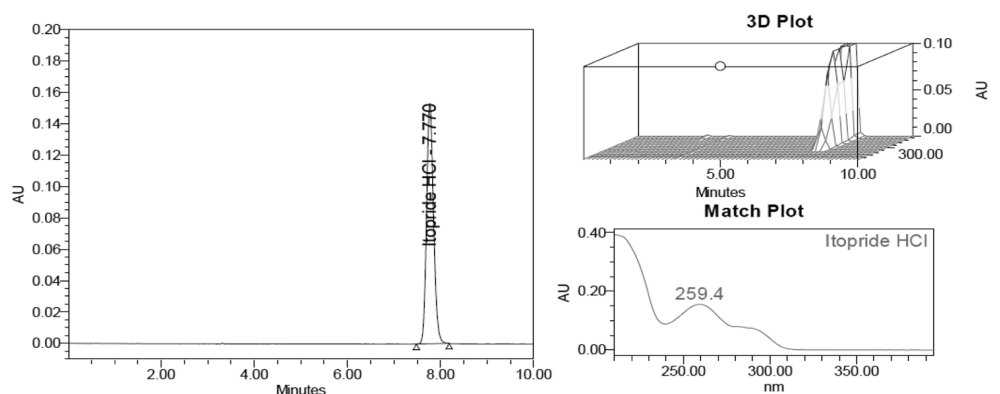


Fig. 5 – Chromatogram and PDA scan of itopride hydrochloride sample solution.

Table VI – Linearity of HPLC analytical condition for itopride hydrochloride tablets

Standard solution	Concentration (µg/ml)	Peak area	Regression direct wire
1-I	5.6	102.22169	y=18.3 x-2.0 r≥0.999
1-II	19.4	360.04474	
1-III	33.3	616.54651	
1-IV	47.2	875.04303	
1-V	61.1	1136.38806	
2-I	5.6	102.00827	y=18.3x-2.2 r≥0.999
2-II	19.4	360.06177	
2-III	33.3	616.92816	
2IV	47.2	870.50848	
2-V	61.1	1137.55127	
3-I	5.6	101.96616	y=18.3x-2.2 r≥0.999
3-II	19.4	360.01077	
3-III	33.3	616.72174	
3-IV	47.2	872.54602	
3-V	61.1	1137.09729	
Mean of slope	18.3		
Mean of intercept	-2.1	y=18.3 x+(-2.1±0.1)	
SD of slope	0.0	(y: peak area, x: concentration)	
SD of intercept	0.1		

고(Table XII), 검량선의 기울기와 표준편차를 통해 구한 정량한 계는 1.1 µg/ml이며, 밸리데이션 결과 개발한 분석법이 타당함을 확인하였다(Table XIII).

Table VIII – Precision of HPLC analytical condition for itopride hydrochloride tablets

Concentration (µg/ml)	Number of measurement	Actual concentration (µg/ml)	Average recovery (%)	Standard deviation	Relative standard deviation
55.5	1	56.8	100.7	0.1	0.1
	2	56.7	100.5		
	3	56.7	100.6		
	4	56.7	100.5		
	5	56.7	100.5		
	6	56.7	100.6		
	mean	56.7	100.6		

Table VII – Accuracy of HPLC analytical condition for itopride hydrochloride tablets

Standard solution	Concentration (µg/ml)	Peak area	Actual concentration (µg/ml)	Recovery (%)
1-I	34.2	616.01471	33.8	99.1
1II		615.09076	33.8	98.9
1-III		615.32159	33.8	98.9
2-I	45.5	822.29852	45.1	99.1
2-II		822.90356	45.1	99.2
2-III		823.84821	45.2	99.3
3-I	56.9	1024.57141	56.2	98.7
3-II		1023.85376	56.1	98.7
3-III		1023.55078	56.1	98.6
Total mean value (%)			98.9	
Total standard deviation (%)			0.2	
Number of sample			9	
95% confidence interval			98.7~99.1	

용출분시험 및 실험실간 교차시험

이토프리드염산염 정 – 시험약 A를 대상으로 시험액을 pH 1.2 900 ml로 하여 용출분시험을 한 결과, 45분 후 평균용출률은 99.8±1.0%이고 실험실 B의 교차시험 결과 45분 후 평균용출률은 100.5±1.2%로 나타났다(Fig. 8, Table XIV).

티로프라미드염산염 정 – 시험약 B를 대상으로 시험액을 pH

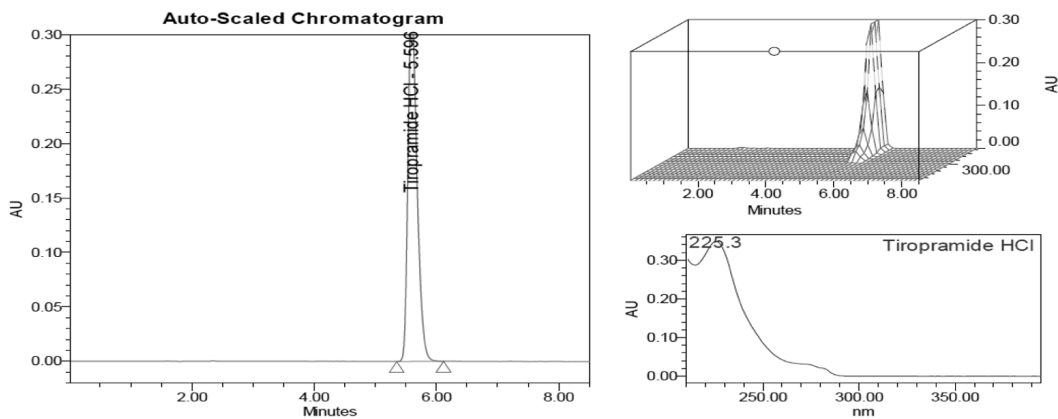


Fig. 6 – Chromatogram and PDA scan of tiopramide hydrochloride standard solution.

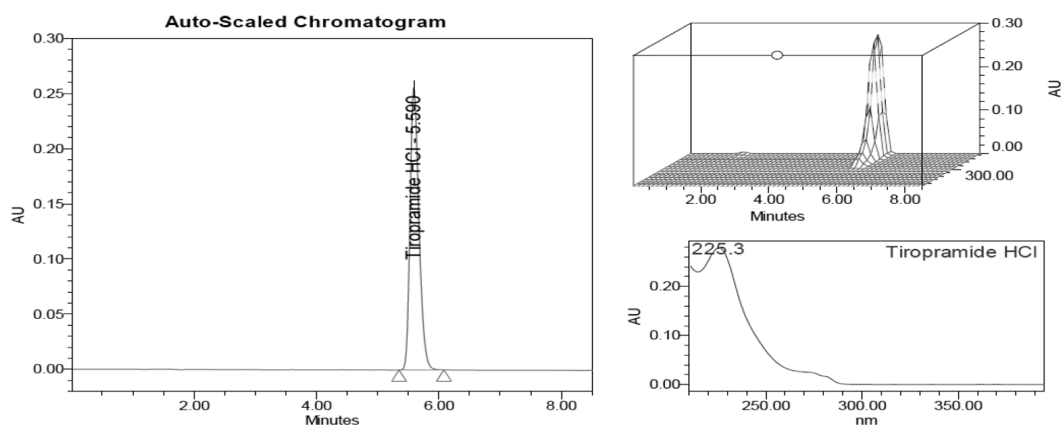


Fig. 7 – Chromatogram and PDA scan of tiropramide hydrochloride sample solution.

Table IX – Validation of analytical method for dissolution of itopride hydrochloride tablets

Dissolution medium	Characteristics	Results
pH 1.2	Specificity	The analyt chromatographic peak is not attributable to more than one components
	Linearity	$r \geq 0.999$
	Accuracy (n=9)	$98.9 \pm 0.2\%$
	Precision (n=6)	$RSD = 0.1\%$
	Limits of quantitation	$0.1 \mu\text{g/mL}$

Table X – Linearity of HPLC analytical condition for tiropramide hydrochloride tablets

Standard solution	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	Peak area	Regression direct wire
1-I	6.7	136455	$y = 23390.2 \ x - 6693.5$ $r \geq 0.999$
1-II	33.3	784429	
1-III	61.1	1435072	
1-IV	89.8	2080962	
1-V	116.6	2718028	
2-I	6.7	134698	$y = 23357.8 \ x - 7853.1$ $r \geq 0.999$
2-II	33.3	782873	
2-III	61.1	1430273	
2-IV	89.8	2079692	
2-V	116.6	2711668	
3-I	6.7	132292	$y = 23441.6 \ x - 11361.2$ $r \geq 0.999$
3-II	33.3	782119	
3-III	61.1	1434977	
3-IV	89.8	2075469	
3-V	116.6	2722553	
Mean of slope	23396.5		$y = (23396.5 \pm 42.3)x + (-8636.9 \pm 2430.3)$ (y: peak area, x: concentration)
Mean of intercept	-8635.9		
SD of slope	42.3		
SD of intercept	2430.3		

1.2 900 m로 하여 용출분시험을 한 결과, 45분 후 평균용출률은 $102.1 \pm 1.6\%$ 이고, 실험실 B의 교차시험 결과 45분 후 평균용출률은 $91.9 \pm 5.0\%$ 로 나타났다(Fig. 9, Table XV).

Table XI – Accuracy of HPLC analytical condition for tiropramide hydrochloride tablets

Standard solution	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	Peak Area	Actual concentration ($\mu\text{g/ml}$)	Recovery (%)
1-I	66.3	1528189	65.7	99.1
1-II		1523090	65.5	98.7
1-III		1528880	65.7	99.1
2-I	88.4	2044958	87.8	99.3
2-II		2041374	87.6	99.1
2-III		2044914	87.8	99.3
3-I	110.5	2550262	109.4	99.0
3-II		2550382	109.4	99.0
3-III		2551463	109.4	99.0
Total mean value (%)			99.1	
Total standard deviation (%)			0.2	
Number of sample			9	
95% confidence interval			98.9~99.3	

추가시험약 용출시험

현재 유통되고 있는 티로프라미드염산염 정 중 시험약 B를 제외한 다른 품목을 구매하여 시험약 C 및 D로 하여 분시험을 통한 예상 용출규격에 근거하여 용출시험을 진행하였다. 티로프라미드염산염 정 시험약 C 및 D의 경우 45분에서 6개 검체의 평균용출률은 각각 $105.5 \pm 4.1\%$ 및 $99.6 \pm 2.6\%$ 로 예상 용출규격에 적합한 결과를 나타내었다.

결 론

이토프리드염산염 정 및 티로프라미드염산염 정의 용출시험 기준 및 시험방법 설정을 위해 각각 시험약을 선정하여 「경구용 의약품의 용출 규격 설정 지침」²⁾에 따라 각 용출액(pH 1.2, pH 4.0, pH 6.8 및 물)에서 예비시험을 수행하였다. 1 로트 6개의 검체로 예비시험을 수행한 결과 용출액을 pH 1.2로, 회전속도는 50 rpm으로 설정하였고, 이에 따라 3 로트 각 12개의 검체

Table XII – Precision of HPLC analytical condition for tiropramide hydrochloride tablets

Concentration (µg/ml)	Number of measurement	Actual concentration (µg/ml)	Average recovery (%)	Standard deviation	Relative standard deviation
111.0	1	111.2	100.2	0.1	0.1
	2	111.2	100.2		
	3	111.2	100.2		
	4	111.4	100.3		
	5	111.2	100.2		
	6	111.3	100.3		
	mean	111.3	100.2		

Table XIII – Validation of analytical method for dissolution of tiropramide hydrochloride tablets

Dissolution medium	Characteristics	Results
pH 1.2	Specificity	The analyt chromatographic peak is not attributable to more than one components
	Linearity	$r \geq 0.999$
	Accuracy (n=9)	$99.1 \pm 0.2\%$
	Precision (n=6)	RSD=0.1%
	Limits of quantitation	1.1 µg/ml

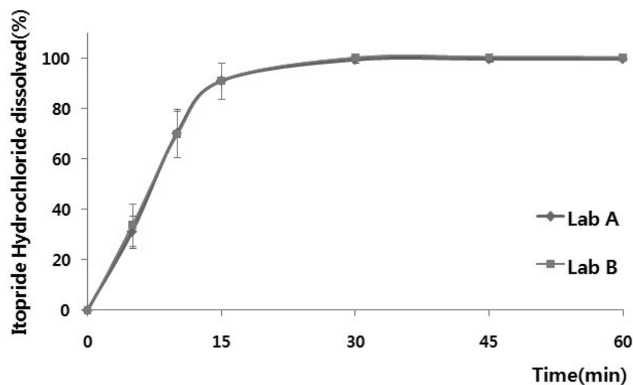


Fig. 8 – Dissolution profile of itopride hydrochloride tablets.

로 분시험을 수행한 결과 용출 규격을 설정할 수 있는 자료를 확보하였다. 또한 용출액 중의 이토프리드염산염 및 티로프라미드

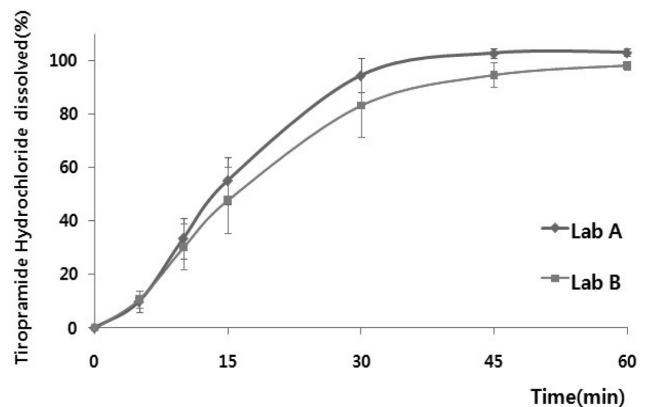


Fig. 9 – Dissolution profile of tiropramide hydrochloride tablets.

염산염의 분석을 위해 액체크로마토그래프법을 확립하여, 「의약품등 분석법의 밸리데이션에 대한 지침」¹⁾에 따라 특이성, 직선성, 정확성, 정밀성을 검증하여 설정한 분석법의 타당성을 확보하였다. 본시험 및 실험실간 교차시험 결과 「경구용 의약품의 용출 규격 설정 지침」²⁾에 따라 이토프리드염산염 정 및 티로프라미드염산염 정의 규격은 용출시험 개시 후 45분에서 80% 이상으로 설정함이 타당하다고 사료된다. 또한 이토프리드염산염 정의 유통품목에 대한 모니터링을 실시하여 예상 용출규격에 적합함을 확인하였다. 본 연구에서 도출된 결과를 바탕으로 「대한약전외의약품기준」 개정(안)으로 제안되어 국내 유통의약품의 품질을 향상시키는데 기여할 것으로 기대한다.

Table XIV – Dissolution results of itopride hydrochloride tablets between Lab A and Lab B

		Average dissolved (%) (average±SD)					
		5 min	10 min	15 min	30 min	45 min	60 min
Itopride hydrochloride tablet	Lab A	31.2±6.4	70.3±9.6	91.1±7.3	99.5±1.3	99.8±1.0	99.9±0.8
	Lab B	34±8.4	69.8±9.2	91.1±7.1	100.3±1.2	100.5±1.2	100.4±1.3

Table XV – Dissolution results of tiropramide hydrochloride tablets between Lab A and Lab B

		Average dissolved (%) (average±SD)					
		5 min	10 min	15 min	30 min	45 min	60 min
Tiropramide hydrochloride tablet	Lab A	10.5±4.0	33.5±7.4	54.4±8.9	92.2±6.4	102.1±1.6	102.7±1.2
	Lab B	10.2±2.9	28.1±7.8	44.3±11	78.8±11	91.9±5	97.2±1.9

감사의 말씀

본 연구는 식품의약품안전청 자체연구개발사업(12171의약안 218)으로 수행하였습니다.

참고문헌

- 1) 대한민국약전 9개정 : 의약품등 분석법의 밸리데이션에 대한 지침 (2007).
- 2) 대한민국약전 9개정 : 경구용약품의 용출 규격 설정 지침 (2007).
- 3) Iwanaga, Y., Miyashita, N., Morikawa, K., Mizumoto, A., Kondo, Y. and Itoh, Z. : A novel water-soluble dopamine-2 antagonist with anticholinesterase activity in gastrointestinal motor activity: comparison with domperidone and neostigmine. *Gastroenterology* **99**, 401 (1990).
- 4) Sakaguchi, J., Nishino, H., Ogawa, N., Iwanaga, Y., Yasuda, S., Kato, H. and Ito, Y. : Synthesis, gastrointestinal prokinetic activity and structure-activity relationships of novel N-[[2-(dialkylamino)-ethoxy]benzamide derivatives. *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)* **40**, 202 (1992).
- 5) Iwanaga, Y., Kimura, T., Miyashita, N., Morikawa, K., Nagata, O., Itoh, Z. and Kondo, Y. : Characterization of acetylcholinesterase inhibition by itopride. *Jpn. J. Pharmacol.* **66**, 317 (1994).
- 6) Vidal, Y., Plana, R. R., Cifarelli, A. and Setnikar, I. : Mechanism of smooth muscle relaxation by tiropramide. *J. Pharm. Pharmacol.* **33**, 19 (1981).
- 7) Setnikar, I., Cereda, R., Pacini, M. A., Ravel, L. and Mackovec, F. : Pharmacological characterization of the smooth muscle antispasmodic agent tiropramide. *Arzeim-Forsch/Drug. Res.* **39**, 1114 (1989).
- 8) Pillai, S. and Singhvi, I. : Quantitative estimation of itopride hydrochloride and rebepazole sodium from capsule formulation. *Indian J. Pharm. Sci.* **70**, 658 (2008).
- 9) Imran, K., Punnamchand, L. and Natvarlal, S. M. : A simple sample preparation with HPLC-UV method for estimation of tiropramide from plasma : Application to bioequivalence study. *J. Pharm. and Bio. Anal.* **43**, 1135 (2007).