

## 고시수재 의약품 중 아세브로필린 캡슐 및 브롬헥신염산염 정의 용출시험법 개발

이태웅<sup>#</sup> · 정래석 · 정승아 · 김정현\* · 심영훈\* · 김인규\* · 박창원  
대전지방식품의약품안전청 유해물질분석과, \*식품의약품안전평가원 의약품규격연구과  
(Received May 16, 2013; Revised June 20, 2013; Accepted June 24, 2013)

## Development of Dissolution Test Method for Acebrophylline Capsules and Bromhexine Hydrochloride Tablets in Korean Pharmaceutical Codex

Tae-Woong Lee<sup>#</sup>, Rae-Seok Jeong, Seung-A Jeong, Jeong-Hyun Kim\*,  
Young-Hun Shim\*, In-Kyu Kim\* and Chang-Won Park

Hazardous Substances Analysis Division, Daejeon Regional Korea Food & Drug Administration, Daejeon 302-828, Korea  
\*National Institute of Food and Drug Safety Evaluation, Osong Health Technology Administration Complex,  
Chungcheongbuk-do 363-700, 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 specification in Korean Pharmaceutical Codex (KPC).<sup>1)</sup> So, with each reference and test drugs, the dissolution test method and an analytical procedure by HPLC were developed and validated to establish dissolution specification for acebrophylline capsules and bromhexine hydrochloride tablets. The dissolution condition was determined based on the "Guidelines on Specifications of Dissolution tests for Oral dosage forms" of Ministry of Food and Drug Safety (MFDS).<sup>2)</sup> The analytical method of HPLC was validated in specificity, linearity, precision and accuracy. Final dissolution test was performed with commercially available samples of 3 lots to establish specification. In addition, no difference was observed by the inter-laboratory evaluation. Dissolution specifications and conditions will be used for revising the monograph of acebrophylline capsules and bromhexine hydrochloride tablets in next supplement of KPC.<sup>1)</sup>

**Keywords** dissolution test, acebrophylline, bromhexine hydrochloride

용출시험은 제제학적인 면에서 처방 및 제조공정 등의 변동을 관리하기 위한 유효한 판단 기준이 되며 생물학적 비동등성을 방지할 수 있는 수단으로 활용될 수 있으며,<sup>3)</sup> 근래에는 제제학적인 면의 처방, 제조공정 등 변경에 따른 경구용 고형제제의 품질을 관리할 수 있도록 봉쇄시험보다 용출시험을 설정하는 것이 전 세계적인 추세이다. 국가공정서인 「대한민국약전의 의약품 기준 (Korean Pharmaceutical Codex, KPC)」 수재 의약품 중에는 개발된 지 오래되어 봉쇄시험이 설정된 의약품이 다수 포함되어 있어 용출규격의 설정이 필요한 실정이다.<sup>1)</sup> 이에 본 연구에서는 「대한민국약전의 의약품 기준」 수재 의약품 중 용출규격이 미설정된 제제의 용출규격을 설정함으로써 경구용 고형제제의 적

절한 품질관리를 도모하고자 하였다.<sup>1)</sup> 아세브로필린 캡슐과 브롬헥신염산염 정은 용출규격이 미설정된 의약품이며, 아세브로필린(Acebrophylline, 1,2,3,6-tetrahydro-1,3-dimethyl-2,6-dioxo-7H-Purine-7-acetic acid compd. with trans-4-[(2-amino-3,5-dibromophenyl)methyl]amino)cyclohexanol,  $C_{22}H_{28}Br_2N_6O_5$ , MW 616.30)은 기도폐쇄 장애 및 점액분비 장애로 인한 급·만성 호흡기 질환(급·만성 기관지염, 기관지 천식, 부비동염, 건성비염) 등의 치료에 사용되고 있는 약물이다(Fig. 1). 브롬헥신염산염(Bromhexine hydrochloride, 2-Amino-3,5-dibromo-N-cyclohexyl-N-methyl benzylamine hydrochloride,  $C_{14}H_{20}Br_2N_2 \cdot HCl$ , MW 412.59)은 급·만성 기관지염, 폐결핵, 진폐증, 수술 후 기관지 확장증 등에 사용되고 있는 약물이다(Fig. 1). 식약처의 "경구용 의약품의 용출규격 설정 가이드라인"과 "의약품동등성시험기준"을 참고하여 용출규격 설정시험을 실시하고,<sup>2,4)</sup> 용출시험 분석방법을 설정하기 위해서는 기존에 보고된 분석방법 등을 참고하여

<sup>#</sup>본 논문에 관한 문의는 저자에게로  
(전화) 042-480-8797 (팩스) 042-480-8790  
(E-mail) leetw11@korea.kr

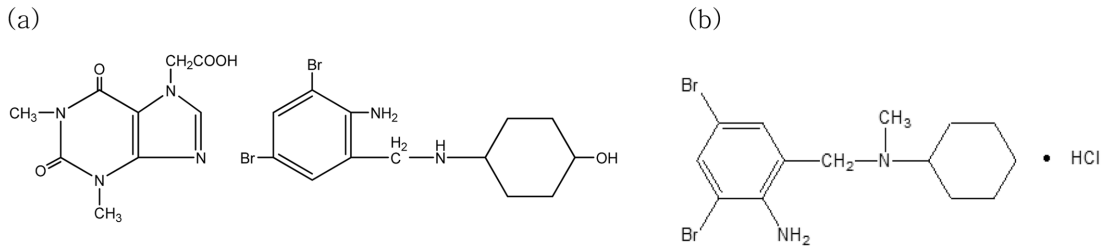


Fig. 1 – (a) Structure of acebrophylline (b) Structure of bromhexine hydrochloride.

예비시험을 거쳐 확정하였다. 식약처의 "의약품등 시험방법 밸리데이션 가이드라인"에 따라 분석법 밸리데이션을 통하여 용출시험 분석법을 확립하였다.<sup>5)</sup>

**실험방법**

**시약 및 기기**

표준품은 아세브로필린은 현대약품(주)로부터 분양받아 사용하였으며, 브롬헥신염산염 표준품(Sigma, 17343, USA)은 구입하여 사용하였다. 고성능 액체크로마토그래프(HPLC) 이동상 제조에 사용한 아세트니트릴 및 메탄올 등의 시약은 Merck사(Darmstadt, Germany)의 HPLC 등급을 사용하였다. 용출기는 DISTEK사(North Brunswick, NJ, USA)의 Autosampler가 장착된 DISTEK EVOLUTION 6300을 사용하였고, HPLC는 Waters사(Milford, MA, USA)의 Alliance 2695 Separations Module, 2998 Photodiode Array Detector로 분석하였다.

**검체 선정**

실험에 사용된 시험약은 임의적으로 선택한 아세브로필린 150 mg을 함유한 품목과 브롬헥신염산염 8 mg을 함유하는 품목을 선정하였다. 「대한민국약전의 의약품 기준」의 아세브로필린 캡슐과 브롬헥신염산염 정의 정량법에 따라 함량시험을 하였을 때, 품목별로 함량 차가 5% 이내인 료트를 검체로 선정하였다 (Table I).<sup>1)</sup>

**예비시험**

각 제품의 검체 6개를 가지고 「대한민국약전」 일반시험법 중 용출시험법 제 2법(Paddle법)에 따라 예비시험을 실시하였다.<sup>6)</sup> "의약품동등성시험기준"에 따른 용출액 4가지(pH 1.2, pH 4.0, pH 6.8 시험액 및 물)를 「대한민국약전」 10개정에 명시된 규정에 따라 제조하여 900 ml씩 사용하였고,<sup>4)</sup> 용출액 채취간격(5, 10, 15, 30, 45, 60, 90, 120분)과 회전속도(50 rpm) 조건도 고려하였다. 용출률은 각 시험액에서의 안정성, 특이성을 확인한 후 HPLC 법으로 분석하여 계산하였다.

**HPLC의 분석조건 확립**

본 연구에서는 예비시험에서 선정된 용출조건에서의 분석법을 특이성, 직선성, 정확성, 정밀성, 정량한계 측정을 통해 조건을 확립하였다. 아세브로필린의 HPLC 분석조건은 Capcell Pak C18 (5 µm, 150×4.6 mm) 칼럼을 사용하여 탄산암모늄 1 g을 물 1000 ml에 녹이고 이 액 430 ml에 아세트니트릴 570 ml를 넣어 조제한 이동상으로 유량 1.0 ml/min로 하여 자외부흡광광도계의 측정파장을 244 nm로 하여 분석하였다.<sup>7-9)</sup> 브롬헥신염산염의 HPLC 분석조건은 Capcell Pak C18(5µm, 150×4.6 mm) 칼럼을 사용하여 0.02 mol/l 인산이수소칼륨시액에 인산을 넣어 pH 3.5로 조정한 액과 메탄올의 혼합액을 500 : 500의 비율로 조제한 이동상으로 유량 1.0 ml/min로 하여 자외부흡광광도계의 측정파장을 250 nm로 하여 분석하였다.<sup>7-9)</sup>

Table I – List of acebrophylline capsules and bromhexine hydrochloride tablets

Item	Product name	Sample name	Dosage form	Contents (%)	Labeled amount	
Acebrophylline capsules	A	A-1	Hard Capsule	102.7	100 mg/capsule	
		A-2		98.3		
		A-3		99.0		
	B	B-1		99.4		
		C		C-1		100.3
Bromhexine hydrochloride tablet	D	D-1	Film coated tablet	101.6	8 mg/tablet	
		D-2		99.8		
		D-3		102.3		
	E	E-1		99.0		
		F		F-1		98.1

**아세브로필린 캡슐** - 특이성은 표준액 및 용출시험액을 검액으로 하여 이들의 크로마토그램 및 포토다이오드어레이(PDA)를 이용하여 첨가제에 의한 주성분 피크의 간섭여부를 확인하였다. 직선성은 아세브로필린 표준품(99.3%)을 50% 에탄올에 녹인 후 시험액(물)에 녹여 각각 약 10.0, 60.0, 80.0, 100.0, 120.0 µg/ml 해당액을 표준액 I, II, III, IV, V로 하여 분석법의 전 조작을 3회 수행하여 각각 직선식을 구하고, 각 직선식 결정계수( $R^2$ )로부터 직선성을 평가하였다. 정확성은 아세브로필린 표준품(99.3%) 100 mg을 정밀히 취하여 50% 에탄올에 녹여 정확하게 50 ml로 하고, 이 액 5 ml를 취하여 시험액(물)에 녹여 정확하게 50 ml로 한 것을 표준원액(0.2 mg/ml)으로 하고, 시험약 A의 1캡슐을 50% 에탄올에 녹여 정확하게 50 ml로 하고, 이 액 5 ml를 취하여 시험액(물)에 녹여 정확하게 50 ml로 한 것을 제제 희석액으로 하였다. 표준원액 및 제제 희석액을 취하여 시험액(물)을 넣어 만든 각각 약 80.0, 100.0, 120.0 µg/ml 해당액을 정확성 시험용액으로 하여 각 농도의 정확성시험용액 I, II, III 용액에 대해서 분석법의 전 조작을 각 농도당 3회씩 반복 측정된 결과로부터 회수율(%)을 계산하여 정확성을 평가하였다. 정밀성은 아세브로필린 표준품(99.3%) 100 mg을 정밀히 취하여 50% 에탄올에 녹여 정확하게 50 ml로 한 것을 표준원액(2.0 mg/ml)으로 하고, 표준원액 5 ml를 취하여 시험액(물)을 가하여 100 ml로 한 정밀성시험용액(100.0 µg/ml)을 가지고 분석법의 전 조작을 6회 반복 측정된 결과로부터 상대표준편차(%)를 계산하여 정밀성을 평가하였다. 정량한계는 반응의 표준편차와 검량선의 기울기에 근거하는 방법에 따라 구하였다.

**브롬헥신염산염 정** - 특이성은 표준액 및 용출시험액을 검액으로 하여 이들의 크로마토그램 및 포토다이오드어레이(PDA)를 이용하여 첨가제에 의한 주성분 피크의 간섭여부를 확인하였다. 직선성은 브롬헥신염산염 표준품(99.7%)을 80% 메탄올에 녹인 후 시험액(물)에 녹여 각각 약 0.8, 4.8, 6.4, 8.0, 9.6 µg/ml 해당액을 표준액 I, II, III, IV, V로 하여 분석법의 전 조작을 3회 수행하여 각각 직선식을 구하고, 각 직선식 결정계수( $R^2$ )로부터 직선성을 평가하였다. 정확성은 브롬헥신염산염 표준품(99.7%) 16 mg을 정밀히 취하여 80% 메탄올에 녹여 정확하게 50 ml로 하고, 이 액 5 ml를 취하여 시험액(pH 1.2)에 녹여 정확하게 100 ml로 한 것을 표준원액(16 µg/ml)으로 하고, 시험약 D의 2정을 80% 메탄올에 녹여 정확하게 50 ml로 하고, 이 액 5 ml를 취하여 시험액(pH 1.2)에 녹여 정확하게 100 ml로 한 것을 제제 희석액으로 하였다. 표준원액 및 제제 희석액을 취하여 시험액(pH 1.2)을 넣어 만든 각각 약 6.0, 8.0, 10.0 µg/ml 해당액을 정확성 시험용액으로 하여 각 농도의 정확성시험용액 I, II, III 용액에 대해서 분석법의 전 조작을 각 농도당 3회씩 반복 측정된 결과로부터 회수율(%)을 계산하여 정확성을 평가하였다. 정밀성은 브롬헥신염산염 표준품(99.7%) 16 mg을 정밀히 취하여 80% 메탄올에 녹여 정확하게 100 ml로 한 것을 표준원액(0.16 mg/ml)으로 하고,

**Table II** - Conditions of dissolution test of acebrophylline 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, 90, 120 min
Temp.	37±0.5°C
Rotation speed	50 rpm

**Table III** - Conditions of dissolution test of bromhexine hydrochloride tablets

Apparatus	KP general tests, dissolution test apparatus II (Paddle)
Dissolution medium	pH 1.2 buffer solution
Medium volume	900 ml
Sampling time	5, 10, 15, 30, 45, 60, 90, 120 min
Temp.	37±0.5°C
Rotation speed	50 rpm

표준원액 5 ml를 취하여 시험액(pH 1.2)을 가하여 100 ml로 한 정밀성 시험용액(8.0 µg/ml)을 가지고 분석법의 전 조작을 6회 반복 측정된 결과로부터 상대표준편차(%)를 계산하여 정밀성을 평가하였다. 정량한계는 반응의 표준편차와 검량선의 기울기에 근거하는 방법에 따라 구하였다.

#### 본시험 및 실험실간 교차시험

예비시험 및 HPLC의 분석조건을 바탕으로 설정된 용출시험액 및 용출조건(Table II, Table III)으로 아세브로필린 캡슐은 대조약 A-1, A-2, A-3, 시험약 B-1, C에 대하여, 브롬헥신염산염 정은 대조약 D-1, D-2, D-3, 시험약 E-1, F-1에 대하여 한 품목당 검체 12개에 대하여 본시험 및 실험실간 교차시험(실험실 B)을 실시하였다.<sup>10,11)</sup>

#### 실험결과 및 고찰

##### 예비시험

아세브로필린 캡슐은 대한민국약전 일반정보 "경구용약품의 용출규격 설정 가이드라인" 예비시험 조건에 따라 DISTEK, US/210C 용출기를 사용하여 용출양상을 비교 검토한 결과 pH 1.2, pH 4.0, pH 6.8, 물 시험액에서 모두 30분 이내에 75% 이상에 도달하였다(Fig. 2).<sup>2)</sup> 이를 근거로 시험의 용이성 등을 고려하여 물을 시험액으로 선정하였다. 용출액 선정 전 단계에 필요한 시험액 별 직선식 도출 과정에서, 브롬헥신염산염 정은 높은 pH의 시험액(pH 6.8, 물)에서는 용해도가 낮아 물질의 석출이 일어났다. 이에 따라 농도 별 직선성이 떨어지는 것을 확인하여 브롬헥신염산염 정의 예비시험은 pH 1.2, pH 4.0 시험액에서만 실시하였다(Fig. 3). 대한민국약전 일반정보 "경구용약품의 용출규격

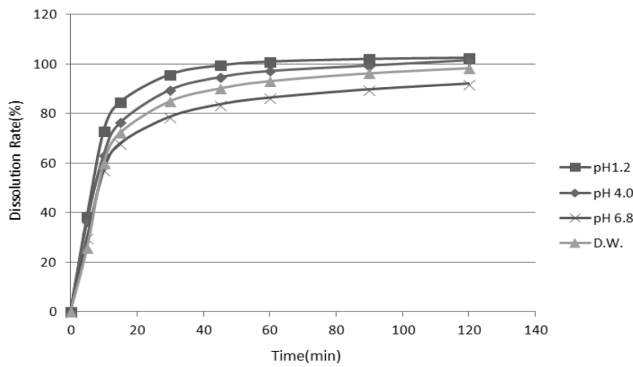


Fig. 2 - Preliminary dissolution profiles of acebrophylline capsules A.

설정 가이드라인" 예비시험 조건에 따라 DISTEK, US/210C 용출기를 사용하여 용출양상을 비교 검토한 결과 pH 1.2, pH 4.0 시험액에서 모두 30분 이내에 80% 이상에 도달하였으나, pH 1.2 시험액에서 용출률이 높게 나타났고 정제간의 용출편차도 적었다(Fig. 4).<sup>2)</sup> 이를 근거로 가장 양호한 용출양상을 나타낸 pH 1.2 를 시험액으로 선정하였다.

**HPLC의 분석조건 확립**

**아세브로필린 캡슐** - 용출시험 분석법의 밸리데이션 결과 포토 다이오드어레이(PDA)를 이용하여 주성분 피크의 단일성 여부를

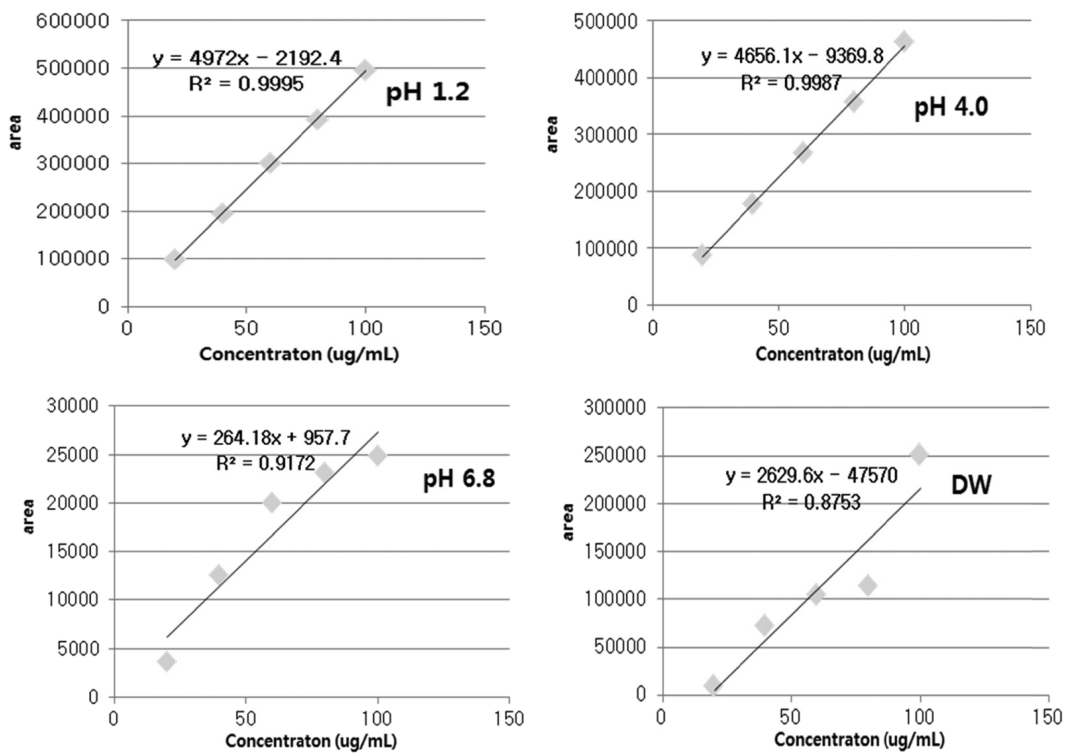


Fig. 3 - Linearity of bromhexine hydrochloride at different pH buffer.

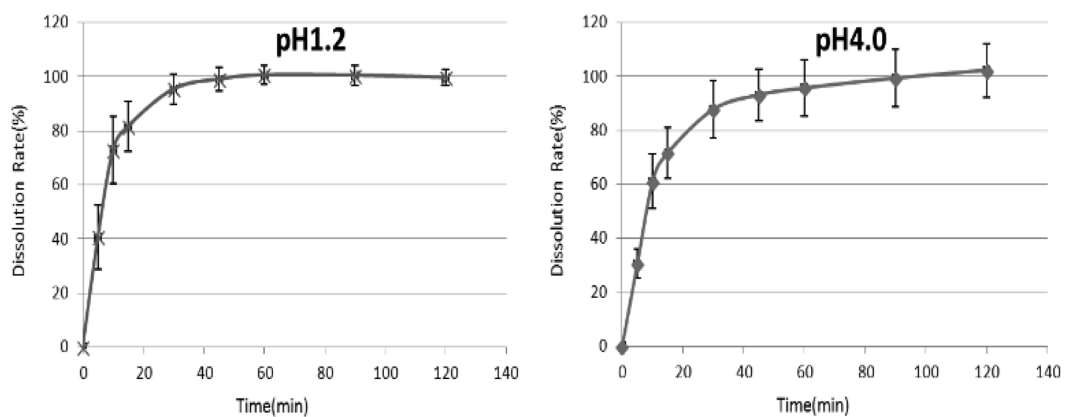


Fig. 4 - Preliminary dissolution profiles of bromhexine hydrochloride tablets D.

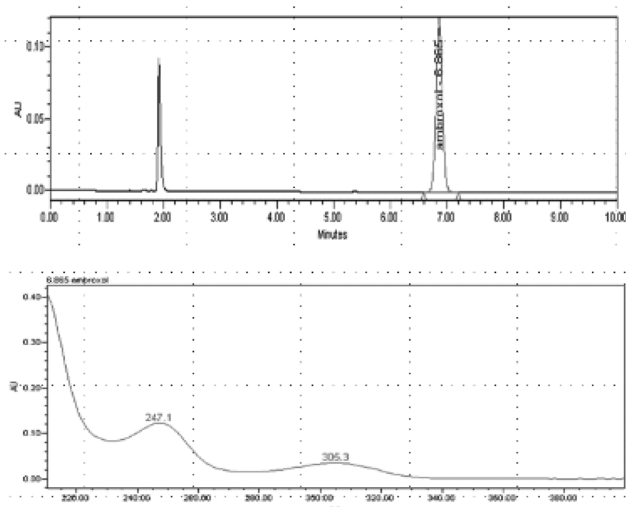


Fig. 5 – Chromatogram and PDA scan of acebrophylline solution.

Table IV – Linearity of HPLC analytical condition for acebrophylline capsules

Standard solution	Concentration (µg/ml)	Peak area	Regression direct wire
I	9.85	70816	$y=9287.9x-16131$ $R^2=0.9993$
II	59.13	549738	
III	78.84	705649	
IV	98.22	895110	
V	118.25	1084553	
I	9.85	69159	$y=9325x-26692$ $R^2=0.9998$
II	59.13	521595	
III	78.84	701816	
IV	98.22	892996	
V	118.25	1081045	
I	9.85	69579	$y=9097.4x-25921$ $R^2=0.9997$
II	59.13	507166	
III	78.84	682201	
IV	98.22	871004	
V	118.25	1057500	
Mean of slope	9236.75		
Mean of intercept	-22914.62		$y=9236.75x-22914.62$
SD of slope	112.14		(y: area, x: concentration)
SD of intercept	5887.50		

확인하였다(Fig. 5). 아세브로필린은 10.0~120.0 µg/ml의 범위에서 결정계수( $R^2$ ) 0.999 이상을 나타내었고(Table IV), 정확성은

Table V – Accuracy of HPLC analytical condition for acebrophylline capsules

Standard solution	Concentration (µg/ml)	Peak area	Actual concentration (µg/ml)	Recovery (%)
1-I	82.26	743062	82.93	100.81
1-II		748944	83.56	101.58
1-III		745789	83.22	101.17
2-I	102.31	924395	102.56	100.24
2-II		923328	102.44	100.13
2-III		922891	102.40	100.09
3-I	122.36	1110269	122.68	100.27
3-II		1103028	121.90	99.63
3-III		1110347	122.69	100.27
Total mean value (%)			100.47	
Total standard deviation (%)			0.607	
Number of sample			9	
95% confidence interval			100.00~100.93	

아세브로필린의 경우 표준액 I, II, III 용액(각각 80.0, 100.0, 120.0 µg/ml)을 가지고 분석법 전 조작을 각 농도 3회씩 반복 측정 한 결과 평균 회수율 100.47%, 표준편차 0.607%의 결과를 나타내었다(Table V). 정밀성은 정밀성 시험용액을 가지고 분석법의 전 조작을 6회 반복 측정 한 결과로부터 구한 상대표준편차는 0.23%였으며(Table VI), 정량한계는 반응의 표준편차와 검량선의 기울기에 근거하는 방법에 따라 측정하였을 때 6.374 µg/ml로 나타났(Table VII).

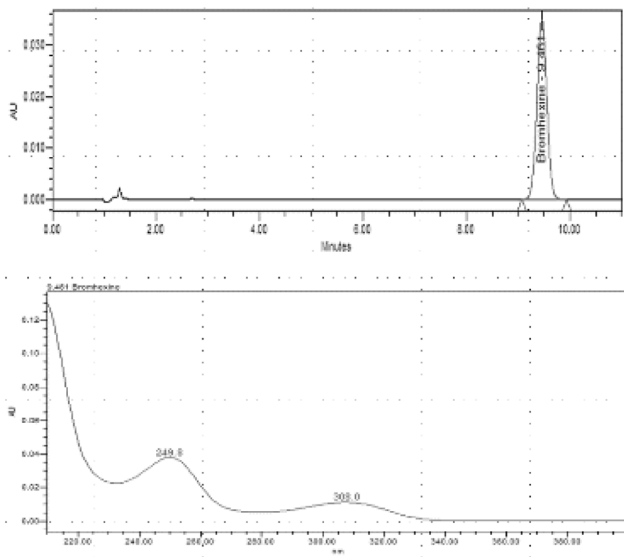
**브롬헥신염산염 정** – 용출시험분석법의 밸리데이션 결과 포토다이오드레이(PDA)를 이용하여 주성분 피크의 단일성 여부를 확인하였다(Fig. 6). 브롬헥신염산염은 0.8~9.6 µg/ml의 범위에서 결정계수( $R^2$ ) 0.999 이상을 나타내어 양호한 직선성을 나타내었다(Table VIII). 브롬헥신염산염은 정확성 시험용액 I, II, III (각각 6.0, 8.0, 10.0 µg/ml)을 가지고 분석법 전 조작을 각 농도 3회씩 반복 측정 한 결과 평균 회수율 100.79%, 표준편차 1.170%의 결과를 나타내었다(Table IX). 정밀성시험용 표준액을 가지고 분석법의 전 조작을 6회 반복 측정 한 결과로부터 구한 상대표준편차는 0.07%의 결과를 나타내었고(Table X), 정량한계는 반응의 표준편차와 검량선의 기울기에 근거하는 방법

Table VI – Precision of HPLC analytical condition for acebrophylline capsules

Concentration (µg/ml)	Number of measurement	Actual concentration (µg/ml)	Average	Standard deviation	Relative standard deviation
111.1	1	111.26	111.11	0.250	0.23
	2	111.54			
	3	111.04			
	4	111.02			
	5	110.86			
	6	110.95			

**Table VII** – Validation of analytical method for dissolution of acebrophylline capsules

Dissolution Medium	Characteristics	Results
Water	Specificity	The analyte chromatographic peak is not attributable to more than one component
	Linearity	$\gamma^2 > 0.999$
	Accuracy (n=9)	100.5±0.60%
	Precision (n=6)	RSD=0.2%
	Limits of quantitation	6.374 µg/ml



**Fig. 6** – Chromatogram and PDA scan of bromhexine hydrochloride solution.

**Table VIII** – Linearity of HPLC analytical condition for bromhexine hydrochloride tablets

Standard solution	Concentration (µg/ml)	Peak area	Regression direct wire
I	0.83	30650	$y=39790x-680.02$ $R^2=0.9996$
II	5.00	200165	
III	6.67	268553	
IV	8.34	328644	
V	10.01	396420	
I	0.83	30097	$y=40450x-521935$ $R^2=0.9998$
II	5.00	196484	
III	6.67	261184	
IV	8.34	332488	
V	10.01	401832	
I	0.83	28697	$y=40453x-3595.3$ $R^2=0.9995$
II	5.00	201902	
III	6.67	268103	
IV	8.34	328920	
V	10.01	402693	
Mean of slope	40231.04		$y=40231.04x-3164.95$ (y: area, x: concentration)
Mean of intercept	-3164.95		
SD of slope	381.78		
SD of intercept	2300.14		

**Table IX** – Accuracy of HPLC analytical condition for bromhexine hydrochloride tablets

Standard solution	Concentration (µg/ml)	Peak area	Actual concentration (µg/ml)	Recovery (%)
1-I	6.47	261575	6.58	101.78
1-II		260429	6.55	101.34
1-III		254794	6.41	99.17
2-I	8.11	328952	8.26	101.76
2-II		328637	8.25	101.66
2-III		320792	8.05	99.26
3-I	9.76	394872	9.89	101.37
3-II		395177	9.90	101.45
3-III		386705	9.69	99.29
Total mean value (%)			100.79	
Total standard deviation (%)			1.170	
Number of sample			9	
95% confidence interval			99.89~101.69	

에 따라 측정하였을 때 정량한계는 0.572 µg/ml로 나타났다 (Table XI).

**본시험 및 실험실간 교차시험 결과**

**아세브로필린 캡슐** – 대조약 A-1, A-2, A-3을 대상으로 시험액 물 900 ml로 하여 Table II의 방법으로 용출시험 한 결과를 Fig. 7에 나타내었다. 용출개시 45분 후 대조약 세 룯트에 대한 평균 용출률은 각각 89.9±5.4%, 89.4±6.9%, 91.5±5.4%로 전체에 대한 평균용출률은 90.3±5.9%였다. 또한 실험실 B의 교차시험 결과 세 룯트에 대한 평균용출률은 각각 87.7±4.5%, 85.5±3.2%, 84.6±3.3%이었다. 추가 시험약 B-1, C-1의 평균용출률은 99.0±2.4%, 95.1±4.3%이었다. 동일 대상품목에 대한 실험실간 교차시험과 각 개체 용출률 사이의 편차를 고려할 때 75%를 기준격으로 설정하는 것이 타당하다고 사료된다.

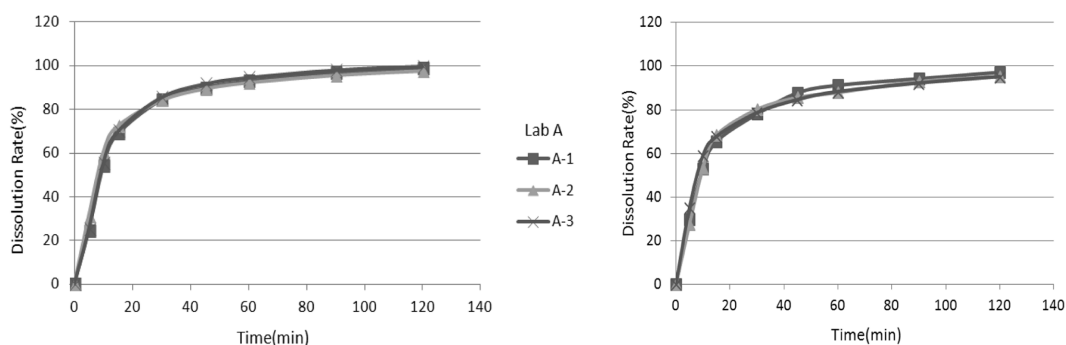
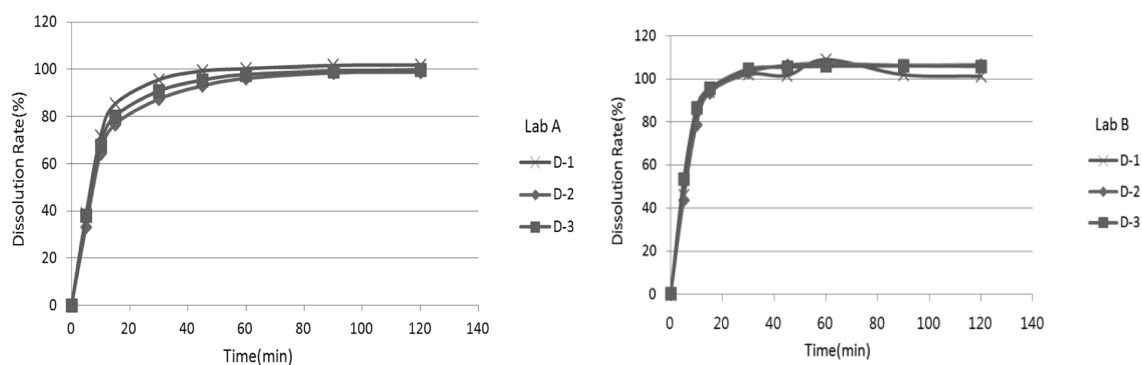
**브롬핵신염산염 정** – 대조약 D-1, D-2, D-3을 대상으로 시험액 pH 1.2, 900 ml로 하여 Table III의 방법으로 용출시험 한 결과를 Fig. 8에 나타내었다. 용출개시 30분 후 대조약 세 룯트에 대한 평균용출률은 각각 95.7±1.7%, 87.5±3.9%, 90.9±1.8%로 전체에 대한 평균용출률은 91.4±2.5%였다. 또한 실험실 B의 교차시험 결과 세 룯트에 대한 평균용출률은 각각

**Table X** – Precision of HPLC analytical condition for bromhexine hydrochloride tablets

Concentration (µg/ml)	Number of measurement	Actual concentration (µg/ml)	Average	Standard deviation	Relative standard deviation
8.90	1	8.90	8.89	0.006	0.07
	2	8.89			
	3	8.88			
	4	8.88			
	5	8.89			
	6	8.89			

**Table XI** – Validation of analytical method for dissolution of bromhexine hydrochloride tablets

Dissolution Medium	Characteristics	Results
pH 1.2 buffer solution	Specificity	The analyte chromatographic peak is not attributable to more than one component
	Linearity	$\gamma^2 > 0.999$
	Accuracy (n=9)	100.8±1.17%
	Precision (n=6)	RSD=0.1%
	Limits of quantitation	0.572 µg/ml

**Fig. 7** – Dissolution profile in reference drugs of acebrophylline capsules between Lab A and Lab B.**Fig. 8** – Dissolution profile in reference drugs of bromhexine hydrochloride tablets between Lab A and Lab B.

102.2±3.3%, 102.9±1.6%, 104.4±3.7%이었다. 추가 시험약 E-1, F-1의 평균용출률은 86.6±4.2%, 93.6±3.0%이었다. 동일 대상품목에 대한 실험실간 교차 시험과 각 개체 용출물 사이의 편차를 고려할 때 75%를 기준규격으로 설정하는 것이 타당하다고 사료된다.

## 결론

아세브로필린 캡슐과 브롬헥신염산염 정제의 용출시험조건 설정을 위해 시험약을 선정하여 "경구용 의약품의 용출규격 설정 가이드라인"에 따라 각 용출액(pH 1.2, pH 4.0, pH 6.8 시험액 및

물)에 대한 용출시험을 수행하였다.<sup>2)</sup> 그 중 예비시험 결과를 바탕으로 용출액을 아세브로필린 캡슐은 물을 시험액으로 정하였고, 브롬헥신염산염 정은 pH 1.2를 시험액으로 선정하였다. 선정된 용출액으로 아세브로필린 캡슐과 브롬헥신염산염 정 의 용출시험의 분석방법을 설정하기 위해 "의약품등 시험방법 밸리데이션 가이드라인"에 따라 특이성, 직선성, 정확성, 정밀성, 정량한계를 확인하였으며,<sup>5)</sup> 용출규격 설정에 적합한 용출시험법을 개발하였다. 시험결과를 토대로 용출시험 규격을 설정하고 실험실 간 교차시험을 통해 검증하였다.<sup>12-14)</sup> 또한 국내유통 의약품 중 에서 대조약 이외의 제품을 시험약으로 이용하여 확립된 시험법 과 규격을 적용해 보았다.<sup>15,16)</sup> 이는 신속하고 재현성 있는 시험 법의 설정으로 의약품의 품질관리 수준을 향상시킬 수 있으며, 본 연구에서 제안하는 용출규격은 식품의약품안전처고시 「대한 민국약전외 의약품 기준」 개정 시 기초자료로 활용 가능하며, 국내 유통의약품의 품질 향상 및 의약품 규격의 국제화에도 부 합할 수 있을 것으로 기대된다.<sup>1)</sup>

### 감사의 말씀

본 연구는 식품의약품안전처의 자체연구개발사업(12171의약안 217)으로 대전지방식품의약품안전청에서 수행하였습니다.

### 참고문헌

- 1) 식품의약품안전처 고시 : 대한민국약전의 의약품 기준 (2013).
- 2) 대한민국약전 10개정 : 경구용의약품의 용출규격 설정 가이드라 인 (2013).
- 3) FDA, Center for Drug Evaluations and Research, Guidance for Industry-Extended release oral dosage forms : Development, evaluations and application of *in vitro/in vivo* correlation (1997).
- 4) 식품의약품안전처 고시 : 의약품동등성시험기준 (2013).
- 5) 대한민국약전 10개정 : 의약품등 시험방법 밸리데이션 가이드라 인 (2013).
- 6) 대한민국약전 10개정 : 일반시험법 (2013).
- 7) United States Pharmacopoeial Convention, Inc. : The United States Pharmacopeia 35th (2009).
- 8) Society of Japanese Pharmacopoeia : The Japanese Pharmacopoeia 16th (2011).
- 9) ICH : Evaluation and Recommendation of Pharmacopoeial Texts for Use in the ICH Regions on Dissolution Test General Chapter Q4B Annex 7(R2) (2010).
- 10) 사흥기 : 비교용출시험과 용출규격의 상관성 연구, 식품의약품안 전청 용역연구개발사업 (2004).
- 11) 사흥기 : 의약품 제제동등성평가(III)-경구용 제제의 제제동등성 평가, 식품의약품안전청 용역연구개발사업 (2004).
- 12) Foppoli, A., Zema, L., Gazzaniga, A., Cairra, M. R., Nassimbeni, L. R., Borkum, E., Bettini, R. and Giordano, F : Solid-state chemistry of ambroxol theophylline-7-acetate. *J. Pharm. Sci.* **96**, 1139 (2007).
- 13) Abdel-Ghani, N. T., Rizk, M. S. and Mostafa, M. : Extractive determination of ephedrine hydrochloride and bromhexine hydrochloride in pure solutions, pharmaceutical dosage form and urine samples. *Spectrochim. Acta A Mol. Biomol. Spectrosc.* **111C**, 131 (2013).
- 14) Mehran Javanbakht, Mohammad Hadi Namjumanesh and Behrouz Akbari-adergani : Molecularly imprinted solid-phase extraction for the selective determination of bromhexine in human serum and urine with high performance liquid chromatography. *Talanta* **80**, 133 (2009).
- 15) Abdelwahab, N. S. : Determination of ambroxol hydrochloride, guaifenesin, and theophylline in ternary mixtures and in the presence of excipients in different pharmaceutical dosage forms. *J. AOAC Int.* **95**, 1629 (2012).
- 16) Jia Liu, Xiaoyan Chen, Youhong Hu, Gang Cheng and Dafang Zhong : Quantification of the major metabolites of bromhexine in human plasma using RRLC-MS/MS and its application to pharmacokinetics. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* **51**, 1134 (2010).