

# 대한민국약전포럼

## Korean Pharmacopoeial Forum

Vol. 16, No.1 June 2019

### 대한민국약전 개정안 Drafts for Revision

대한민국약전 의약품각조 1부 개정(안)

대한민국약전 일반시험법 개정(안)

대한민국약전 일반정보 신설(안)

### 외국약전정보 Foreign Pharmacopoeial Information

외국약전 동향 및 이슈



식품의약품안전처

식품의약품안전평가원

# 대한민국약전포럼

## (Korean Pharmacopoeial Forum)

대한민국약전포럼은 식품의약품안전처 연구개발사업 결과를 근거로 마련된 대한민국약전 개정(안)과 약전 관련 정보를 국내·외에 공유하고자 발행된 것입니다.

이 포럼은 대한민국약전 개정(안)의 과학적 타당성과 합리성을 높이기 위해 다양한 의견을 청취하는 것이 목적이므로 언제나 의견, 학술논문 또는 평론을 환영합니다. 보내주신 의견은 대한민국약전 개정(안)에 반영하여 중앙약사심의위원회 자문을 거쳐 행정예고 등의 행정절차에 따라 제·개정됩니다.

따라서 이 포럼의 내용은 법적인 구속력을 갖지 않으며, 관련 고시 및 규정의 제·개정에 따라 변경될 수 있습니다.

대한민국약전포럼에 대한 의견, 학술논문, 평론 등이 있을 경우 아래 대한민국약전 관련 대표의견수렴 창구로 보내주시기 바랍니다.

☞ 우)28159 충청북도 청주시 흥덕구 오송읍 오송생명2로 187 오송보건의료행정타운  
식품의약품안전평가원 의약품규격과  
전화 : 043-719-2959 팩스 : 043-719-2950 E-mail : kopharm@korea.kr

또한, 대한민국약전포럼 Vol. 16, No. 1은 식품의약품안전처의 연구개발사업 관련 규정에 따라 (재)의약품품질연구재단(舊.한국보건공정서연구회)에서 용역연구과제의 일환으로 발행되었으며, 개선사항, 오탈자 등이 있을 경우 아래 (재)의약품품질연구재단으로 알려 주시기 바랍니다.

☞ 서울특별시 은평구 진흥로 163 (재)의약품품질연구재단  
연락처 : 02-359-2090 E-mail : pharmq.jeong@gmail.com

# 대한민국약전포럼

Korean Pharmacopoeial Forum Vol.16 No.1

June 2019

## 목 차 Contents

### 공정서 개정안 Drafts for Revision

대한민국약전 의약품각조 1부 개정(안) .....	3
주사용 글루타티온 Glutathione for Injection .....	3
글루타티온 정 Glutathione Tablets .....	4
글리메피리드 정 Glimpiride Tablets .....	5
농글리세린 Concentrated Glycerin .....	7
니세르골린 Nicergoline .....	10
덱시부프로펜 Dexibuprofen .....	10
락트산마그네슘수화물 Magnesium Lactate Hydrate .....	14
세파제돈나트륨 Cefazedone Sodium .....	15
세포탁심나트륨 Cefotaxime Sodium .....	16
세픽심 세립 Cefixime Fine Granules .....	17
S-아데노실-L-메티오닌황산토실산염 S-Adenosyl-L-methionine Sulfate Tosilate .....	19
S-아데노실-L-메티오닌황산토실산염 정 S-Adenosyl-L-methionine Sulfate Tosilate Tablets .....	21
아세틸-L-카르니틴염산염 Acetyl-L-carnitine Hydro-chloride .....	22
아세틸-L-카르니틴염산염 정 Acetyl-L-carnitine Hydrochloride Tablets .....	24
L-아스파르트산-L-아르기닌 액 L-Arginine-L-aspartate Solution .....	25
L-아스파르트산칼륨 Potassium L-Aspartate .....	26
알로푸리놀 정 Allopurinol Tablets .....	28
주사용 테이코플라닌 Teicoplanin for Injection .....	30
플로로글루시놀 정 Phloroglucinol Tablets .....	31
플로로글루시놀수화물 Phloroglucinol dihydrate .....	32
플루코나졸 캡슐 Fluconazole Capsules .....	33
히알루론산나트륨 Sodium Hyaluronate .....	35
대한민국약전 일반시험법 개정(안) .....	40
1. 감마선측정법 .....	40
57. 점안제의 불용성미립자시험법 .....	45
63. 주사제의 불용성미립자시험법 .....	47
82. 표준품표준품, 시약·시액, 용량분석용표준액, 표준액, 색의 비교액, 파장 및 투과율보정용 광학필터, 계량기·용기, 멸균법 및 무균조작법 .....	52
대한민국약전 일반정보 신설(안) .....	62
금속 촉매 또는 금속 시약 잔류물 측정법 .....	62
중심정맥영양제 중의 미량 알루미늄 시험법 .....	67
첨가제의 기능특성 .....	69
최종멸균의약품의 매개변수기반 출하 (파라메트릭 릴리스) .....	71
정제의 압축 특성 .....	77

### 외국약전 정보 Foreign Pharmacopoeial Information

외국약전 동향 및 이슈 .....	86
--------------------	----



## 「대한민국약전」 의약품각조 제1부 개정(안) - 의견수렴용

여기에 실린 의약품각조는 그동안 보내주신 업계의 의견 및 개정요청을 고려하여 검토한 품목이며 그 외 국제조화에 따라 시험법을 개선한 것으로 주사용 글루타티온 등 23품목의 개정(안)을 다음과 같이 제안합니다.

현 행	개 정 안
<b>주사용 글루타티온</b> Glutathione for Injection	<b>주사용 글루타티온</b> Glutathione for Injection
(생 략)	(현행과 같음)
<b>제 법</b> 이 약은 글루타티온(환원형)을 가지고 주사제의 제법에 따라 만든다.	<b>제 법</b> 이 약은 「글루타티온(환원형)」을 가지고 주사제의 제법에 따라 만든다.
<b>성 상</b> (생 략)	<b>성 상</b> (현행과 같음)
<b>pH</b> 6.0 ~ 7.5 (2 % 수용액)	<위치이동>
<b>확인시험</b> 1) 이 약의 0.2 % 수용액 5 mL에 닐히드린시액 1 mL를 넣고 가열하면 액은 청자색을 띤다. 2) 글루타티온 약 0.1 g에 해당하는 양을 달아 에탄올 10 mL를 넣어 5 분간 흔들어 섞은 다음 여과한다. 잔류물과 용기는 에탄올 5 mL씩으로 3 회 씻고 여액에 합하고 이 액을 수욕에서 질소가스를 통하면서 조심하여 증발건고한 다음 물 100 mL를 넣어 녹인다. (이하 생략)	<b>확인시험</b> 1) 이 약의 0.2 % 수용액 5 mL에 닐히드린시액 1 mL를 넣고 가열하면 액은 청자색을 띤다. 2) 글루타티온 0.1 g에 해당하는 양을 달아 에탄올(95) 10 mL를 넣어 5 분간 흔들어 섞은 다음 여과한다. 잔류물과 용기는 에탄올(95) 5 mL씩으로 3 회 씻고 여액에 합하고 이 액을 수욕에서 질소가스를 통하면서 조심하여 증발건고한 다음 물 100 mL를 넣어 녹인다. (현행과 같음)
<위치이동>	<b>pH</b> 6.0 ~ 7.5 (2 % 수용액).
<b>무균시험</b> 시험할 때 적합하여야 한다.	<b>무균시험</b> 시험할 때 적합하다.
<b>엔도톡신</b> (생 략)	<b>엔도톡신</b> (현행과 같음)
<b>불용성이물시험</b> 시험할 때 적합하여야 한다.	<b>불용성이물시험</b> 시험할 때 적합하다.
<b>주사제의 불용성미립자시험</b> 시험할 때 적합하여야 한다.	<b>주사제의 불용성미립자시험</b> 시험할 때 적합하다.
<b>제제균일성시험</b> 시험할 때 적합하여야 한다.	<b>제제균일성시험</b> 시험할 때 적합하다.
<b>정 량 법</b> 이 약의 표시량에 따라 글루타티온 (C <sub>10</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>6</sub> S) 약 2.5 mg에 해당하는 양을 정밀하게 달아 0.005 mol/L 테트라부틸암모늄염용액 (pH 7.0)을 넣어 녹이고 초음파 처리하여 50 mL로 하여 검액으로 한다. 따로 글루타티온표준품 약 50 mg을 정밀하게 달아 0.005 mol/L 테트라부틸암모늄염용액 (pH 7.0) 60 mL를 넣어 정확하게 100 mL로 하고 이 액 5.0 mL를 취하여 0.005 mol/L 테트라부틸암모늄염용액 (pH 7.0)을 넣어 정확하게 50 mL로 하여 표준액으로 한다. 검액 및 표준액 10 μL씩을 가지고 다음 조건으로 액체크로마토그래프법에 따라 시험하여 각 액의 글루타티온의 피크면적	<b>정 량 법</b> 이 약의 표시량에 따라 글루타티온 (C <sub>10</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>6</sub> S) 약 2.5 mg에 해당하는 양을 정밀하게 달아 0.005 mol/L 테트라부틸암모늄염용액 (pH 7.0)을 넣어 녹이고 초음파 처리하여 정확하게 50 mL로 하여 검액으로 한다. 따로 글루타티온표준품 약 50 mg을 정밀하게 달아 0.005 mol/L 테트라부틸암모늄염용액 (pH 7.0) 60 mL를 넣어 정확하게 100 mL로 하고 이 액 5 mL를 정확하게 취하여 0.005 mol/L 테트라부틸암모늄염용액 (pH 7.0)을 넣어 정확하게 50 mL로 하여 표준액으로 한다. 검액 및 표준액 10 μL씩을 정확하게 취하여 다음 조건으로 액체크로마토그래프법에 따라 시험하여 각 액의

현 행	개 정 안
$A_T$ 및 $A_S$ 를 측정한다.	글루타티온의 피크면적 $A_T$ 및 $A_S$ 를 측정한다.
$\frac{\text{글루타티온 (C}_{10}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_6\text{S)의 양 (mg)}}{\text{글루타티온표준품의 양 (mg)} \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{20}}$	$\frac{\text{글루타티온 (C}_{10}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_6\text{S)의 양 (mg)}}{\text{글루타티온표준품의 양 (mg)} \times (A_T / A_S) \times 0.05}$
<b>조작조건</b>	<b>조작조건</b>
검출기 : 자외부흡광도계 (측정파장 215 nm)	검출기, 칼럼, 이동상, 유량 및 시스템적합성은 「글루타티온 정」의 정량법에 따른다.
칼 럼 : 안지름 약 4 mm, 길이 약 15 cm인 스테인레스강관에 5 $\mu$ m의 액체크로마토그래프용옥타데실실릴실리카겔을 충전한다.	
이동상 : 0.005 mol/L 테트라부틸암모늄염용액 (pH 7.0)	
유 량 : 1.0 mL/분	
<b>저 장 법</b> (생 략)	<b>저 장 법</b> (현행과 같음)

### 글루타티온 정 Glutathione Tablets

(생 략)

**제 법** 이 약은 글루타티온(환원형)을 가지고 정제의 제법에 따라 만든다.

**확인시험** 1) 이 약의 표시량에 따라 글루타티온 약 0.2 g에 해당하는 양을 달아 물 100 mL를 넣고 5 분간 흔들어서 섞은 다음 여과한다. 여액 5 mL에 닌히드린시액 1 mL를 넣고 가열할 때 액은 청자색을 나타낸다.

2) 이 약의 표시량에 따라 글루타티온 약 0.1 g에 해당하는 양을 달아 에탄올 10 mL를 넣어 5 분간 흔들어서 섞은 다음 여과한다. 잔류물과 용기는 에탄올 5 mL씩으로 3 회 씻고 여액에 합하고 이 액을 수욕에서 질소가스를 통하면서 조심하여 증발건조한 다음 물 100 mL를 넣어 녹인다. 이 액 5 mL에 인산염완충액(pH 7.6) 10 mL 및 알록산용액(1 → 500) 10 mL를 넣고 때때로 흔들어서 섞으면서 10 분간 방치한 다음 1 mol/L 수산화나트륨시액 10 mL 및 물 15 mL를 넣어 자외가시부흡광도측정법에 따라 흡수스펙트럼을 측정할 때 파장 303 ~ 307 nm에서 흡수극대를 나타낸다.

**봉해시험** 시험할 때 적합하여야 한다.

**제제균일성시험** 시험할 때 적합하여야 한다.

**정 량 법** 이 약 20 정 이상을 가지고 질량을 정밀하게 달아 가루로 한 다음 글루타티온(C<sub>10</sub>H<sub>17</sub>O<sub>6</sub>N<sub>3</sub>S) 약 2.5 mg에 해당하는 양을 정밀하게 달아 0.005 mol/L 테트라부틸암모늄염용액(pH 7.0)을 넣어 녹이고 초음파 처리한

### 글루타티온 정 Glutathione Tablets

(현행과 같음)

**제 법** 이 약은 「글루타티온(환원형)」을 가지고 정제의 제법에 따라 만든다.

**확인시험** 1) 이 약의 표시량에 따라 글루타티온 0.2 g에 해당하는 양을 달아 물 100 mL를 넣고 5 분간 흔들어서 섞은 다음 여과한다. 여액 5 mL에 닌히드린시액 1 mL를 넣고 가열할 때 액은 청자색을 나타낸다.

2) 이 약의 표시량에 따라 글루타티온 0.1 g에 해당하는 양을 달아 에탄올(95) 10 mL를 넣어 5 분간 흔들어서 섞은 다음 여과한다. 잔류물과 용기는 에탄올(95) 5 mL씩으로 3 회 씻고 여액에 합하고 이 액을 수욕에서 질소가스를 통하면서 조심하여 증발건조한 다음 물 100 mL를 넣어 녹인다. 이 액 5 mL에 인산염완충액(pH 7.6) 10 mL 및 알록산용액(1 → 500) 10 mL를 넣고 때때로 흔들어서 섞으면서 10 분간 방치한 다음 1 mol/L 수산화나트륨시액 10 mL 및 물 15 mL를 넣어 자외가시부흡광도측정법에 따라 흡수스펙트럼을 측정할 때 파장 303 ~ 307 nm에서 흡수극대를 나타낸다.

**봉해시험** 시험할 때 적합하다.

**제제균일성시험** 시험할 때 적합하다.

**정 량 법** 이 약 20 정 이상을 가지고 질량을 정밀하게 달아 가루로 한 다음 글루타티온(C<sub>10</sub>H<sub>17</sub>O<sub>6</sub>N<sub>3</sub>S) 약 2.5 mg에 해당하는 양을 정밀하게 달아 물을 넣어 녹이고 초음파 처리한 다음 정확하게 50 mL로 하여 검액으로 한

현 행	개 정 안
-----	-------

다음 50 mL로 하여 검액으로 한다. 따로 글루타티온표준품 약 50 mg을 정밀하게 달아 0.005 mol/L 테트라부틸암모늄염용액(pH 7.0) 약 60 mL를 넣어 녹인 다음 100 mL로 하고 10 배 희석하여 표준액으로 한다. 검액 및 표준액 10 μL씩을 가지고 다음 조건으로 액체크로마토그래프법에 따라 시험하여 각 액의 글루타티온의 피크면적  $A_T$  및  $A_S$ 를 측정한다.

다. 따로 글루타티온표준품 약 50 mg을 정밀하게 달아 물 100 mL에 정확하게 녹인 다음 이 액 10 mL를 정확하게 취하여 이동상을 넣어 정확하게 100 mL로 하여 표준액으로 한다. 검액 및 표준액 10 μL씩을 정확하게 취하여 다음 조건으로 액체크로마토그래프법에 따라 시험하여 각 액의 글루타티온의 피크면적  $A_T$  및  $A_S$ 를 측정한다.

$$\frac{\text{글루타티온}(C_{10}H_{17}O_6N_3S)\text{의 양}(mg)}{\text{= 글루타티온표준품의 양}(mg) \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{20}}$$

$$\frac{\text{글루타티온}(C_{10}H_{17}O_6N_3S)\text{의 양}(mg)}{\text{= 글루타티온표준품의 양}(mg) \times (A_T / A_S) \times 0.05}$$

**조작조건**

검출기 : 자외부흡광광도계(측정파장 215 nm)  
 칼 럼 : 안지름 약 4 mm, 길이 약 15 cm인 스테인레스강관에 5 μm의 액체크로마토그래프용옥타데실릴실리카겔을 충전한다.  
 이동상 : 0.005 mol/L 테트라부틸암모늄인산염용액 (pH 7.0)  
 유 량 : 1.0 mL/분

**조작조건**

검출기 : 자외부흡광광도계 (측정파장 210 nm)  
 칼 럼 : 안지름 약 4.6 mm, 길이 약 25 cm인 스테인레스강관에 5 μm의 액체크로마토그래프용옥타데실릴실리카겔을 충전한다.  
 칼럼온도 : 30 °C 부근의 일정온도  
 이동상 : 인산이수소칼륨 6.8 g 및 1-헵탄설폰산나트륨 2.02 g을 물 980mL에 넣어 녹이고 인산을 넣어 pH 3.0으로 조정한다. 물을 넣어 1000 mL로 한다. 이 액 970 mL에 메탄올 30 mL를 넣는다.  
 유 량 : 글루타티온의 유지시간이 약 5 분이 되도록 조정한다.

**시스템적합성**

시스템의 성능 : 표준액 10 μL를 가지고 위의 조건으로 조작할 때 이론단수는 1500 이상이다.

시스템의 재현성: 표준액 10 μL씩을 가지고 위의 조건으로 시험을 6 회 반복할 때 글루타티온의 피크면적의 상대표준편차는 2.0 % 이하이다.

**저 장 법** (생 략)

**저 장 법** (현행과 같음)

**글리메피리드 정**  
**Glimepiride Tablets**

**글리메피리드 정**  
**Glimepiride Tablets**

(생 략)

(현행과 같음)

**성 상** (생 략)  
**확인시험** (생 략)  
**순도시험** (생 략)

**성 상** (현행과 같음)  
**확인시험** (현행과 같음)  
**순도시험** (현행과 같음)

**용출시험** 이 약 1 정을 취하여 시험액으로 pH 7.5의 인산수소이나트륨·시트르산완충액 900 mL를 써서 제 2 법에 따라 매분 50 회전으로 시험한다. 용출시험 시작 15 분 뒤에 용출액 20 mL 이상을 취하여 공경 0.45

**용출시험** 이 약 1 정을 취하여 시험액으로 pH 7.5의 인산수소이나트륨·시트르산완충액 900 mL를 써서 제 2 법에 따라 매분 50 회전으로 시험한다. 용출시험 시작 15 분 후에 용출액 20 mL 이상을 취하여 공경 0.45

현 행	개 정 안
<p><math>\mu\text{m}</math> 이하의 멤브레인필터로 여과한다. 처음 여액 10 mL는 버리고 다음 여액 V mL를 정확하게 취하여 표시량에 따라 1 mL 중 글리메피리드 (<math>\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}</math>) 약 <math>1.1 \mu\text{g}</math>을 함유하는 액이 되도록 시험액을 넣어 정확하게 V' mL로 하여 검액으로 한다. 따로 글리메피리드표준품 (미리 수분을 측정한다) 약 20 mg을 정밀하게 달아 아세트니트릴을 넣어 녹여 정확하게 100 mL로 한다. 이 액 2 mL를 정확하게 달아 아세트니트릴 8 mL를 넣은 다음 시험액을 넣어 정확하게 200 mL로 한다. 이 액 10 mL를 다시 정확하게 취하여 시험액을 넣어 정확하게 20 mL로 하여 표준액으로 한다. 검액 및 표준액 50 <math>\mu\text{L}</math>씩을 정확하게 취하여 다음 조건으로 액체크로마토그래프법에 따라 시험하여 각 액의 글리메피리드의 피크면적 <math>A_T</math> 및 <math>A_S</math>를 구한다. 이 약의 15 분간의 용출률이 75 % 이상일 때 적합하다.</p> <p>글리메피리드 (<math>\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}</math>)의 표시량에 대한 용출률 (%)  = 무수물로 환산한 글리메피리드표준품의 양 (mg)  <math display="block">\times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{V'}{V} \times \frac{1}{C} \times \frac{9}{2}</math></p> <p>C : 1 정 중 글리메피리드 (<math>\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}</math>)의 표시량 (mg)</p> <p><b>조작조건</b>  검출기, 칼럼온도, 이동상 및 유량은 정량법의 조작조건에 따른다.  칼 럼 : (생 략)  시스템적합성 (생 략)</p> <p><b>제제균일성시험</b> (본문 생략) 이하 정량법에 따라 시험한다.</p> <p>글리메피리드 (<math>\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}</math>)의 양 (mg)  = 무수물로 환산한 글리메피리드표준품의 양 (mg) <math>\times \frac{Q_T}{Q_S} \times \frac{V}{400}</math></p> <p>내부표준액 파라옥시벤조산부틸의 아세트니트릴·물혼합액(4 : 1)용액(1 → 1000)</p> <p style="text-align: center;">&lt;신 설&gt;</p>	<p><math>\mu\text{m}</math> 이하의 멤브레인필터로 여과한다. 처음 여액 10 mL는 버리고 다음 여액 V mL를 정확하게 취하여 표시량에 따라 1 mL 중 글리메피리드 (<math>\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}</math>) 약 <math>1.0 \mu\text{g}</math>을 함유하는 액이 되도록 시험액을 넣어 정확하게 V' mL로 하여 검액으로 한다. 따로 글리메피리드표준품 (미리 수분을 측정한다) 약 20 mg을 정밀하게 달아 아세트니트릴을 넣어 녹여 정확하게 100 mL로 한다. 이 액 1 mL를 정확하게 달아 아세트니트릴 8 mL를 넣은 다음 시험액을 넣어 정확하게 200 mL로 하여 표준액으로 한다. 검액 및 표준액 50 <math>\mu\text{L}</math>씩을 정확하게 취하여 다음 조건으로 액체크로마토그래프법에 따라 시험하여 각 액의 글리메피리드의 피크면적 <math>A_T</math> 및 <math>A_S</math>를 구한다. 이 약의 15 분간의 용출률이 75 % 이상일 때 적합하다.</p> <p>글리메피리드 (<math>\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}</math>)의 표시량에 대한 용출률 (%)  = <math>W_S \times (A_T / A_S) \times (V' / V) \times (1 / C) \times 4.5</math></p> <p><math>W_S</math> : 무수물로 환산한 글리메피리드표준품의 양 (mg)  C : 1 정 중 글리메피리드 (<math>\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}</math>)의 표시량 (mg)</p> <p><b>조작조건</b>  검출기, 칼럼온도, 이동상 및 유량은 정량법에 따른다.  칼 럼 : (현행과 같음)  시스템적합성 (현행과 같음)</p> <p><b>제제균일성시험</b> (현행과 같음) 검액 및 표준액 10 <math>\mu\text{L}</math>씩을 가지고 다음 조건으로 액체크로마토그래프법에 따라 시험하여 내부표준물질에 대한 글리메피리드의 피크면적비 <math>Q_T</math> 및 <math>Q_S</math>를 구한다.</p> <p>글리메피리드 (<math>\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}</math>)의 양 (mg)  = 무수물로 환산한 글리메피리드표준품의 양 (mg) <math>\times \frac{(Q_T / Q_S) \times (V / 400)}{}</math></p> <p>내부표준액 파라옥시벤조산부틸의 아세트니트릴·물혼합액(4 : 1)용액(1 → 1000)</p> <p><b>조작조건</b>  검출기, 칼럼 및 칼럼온도, 이동상 및 유량은 정량법에 따른다.</p>

현 행	개 정 안
-----	-------

정 럩 법 (본문 생략)

$$\begin{aligned}
 & \text{글리메피리드 (C}_{24}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_5\text{S)의 양 (mg)} \\
 & = \text{무수물로 환산한 글리메피리드표준품의 양 (mg)} \\
 & \quad \times \frac{Q_T}{Q_S} \times \frac{3}{20}
 \end{aligned}$$

(이하 생략)

저 장 법 (생 략)

정 럩 법 (현행과 같음)

$$\begin{aligned}
 & \text{글리메피리드 (C}_{24}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_5\text{S)의 양 (mg)} \\
 & = \text{무수물로 환산한 글리메피리드표준품의 양 (mg)} \times \\
 & \quad \frac{(Q_T / Q_S) \times (3 / 20)}{1}
 \end{aligned}$$

(현행과 같음)

저 장 법 (현행과 같음)

### 농글리세린 Concentrated Glycerin

(생 략)

성 상 (생 략)

확인시험 (생 략)

굴 질 률 (생 략)

비 중 (생 략)

순도시험 1) 색 (생 략)

2) 액성 (생 략)

3) 염화물 (생 략)

4) 황산염 (생 략)

5) 암모늄 (생 략)

6) 중금속 (생 략)

7) 칼슘 (생 략)

8) 비소 (생 략)

9) 아크롤레인, 포도당 또는 기타 환원성물질 (생 략)

10) 에틸렌글리콜 및 디에틸렌글리콜 이 약 및 내부표준물질 적당량을 정밀하게 달아 메탄올을 넣어 녹여 1 mL 중 글리세린 50 mg 및 내부표준물질 0.10 mg을 함유하는 용액을 만들어 검액으로 한다. 따로 글리세린표준품, 에틸렌글리콜표준품, 디에틸렌글리콜표준품 및 내부표준물질 적당량을 달아 메탄올을 넣어 녹여 1 mL 중 각각 2.0 mg, 0.050 mg, 0.050 mg 및 0.10 mg을 함유하도록 하여 표준액으로 한다. 검액 및 표준액 1.0 μL 씩을 가지고 다음 조건으로 기체크로마토그래프법에 따라 시험하여 각 액의 피크면적을 자동적분법에 따라 측정할 때 검액에서 얻은 디에틸렌글리콜의 내부표준물질에 대한 피크면적비는 표준액에서 얻은 디에틸렌글리콜의 내부표준물질에 대한 피크면적비보다 크지 않고 (0.10 %) 검액

### 농글리세린 Concentrated Glycerin

(현행과 같음)

성 상 (현행과 같음)

확인시험 (현행과 같음)

굴 질 률 (현행과 같음)

비 중 (현행과 같음)

순도시험 1) 색 (현행과 같음)

2) 액성 (현행과 같음)

3) 염화물 (현행과 같음)

4) 황산염 (현행과 같음)

5) 암모늄 (현행과 같음)

6) 중금속 (현행과 같음)

7) 칼슘 (현행과 같음)

8) 비소 (현행과 같음)

9) 아크롤레인, 포도당 또는 기타 환원성물질 (현행과 같음)

10) 에틸렌글리콜, 디에틸렌글리콜 및 기타 유연물질 이 약 약 5 g을 정밀하게 달아 메탄올에 섞어 정확히 100 mL로 하여 검액으로 한다. 따로 에틸렌글리콜 및 디에틸렌글리콜 약 0.1 g을 정밀하게 달아 메탄올을 넣어 녹여 정확히 100 mL로 한다. 이 액 5 mL과 따로 글리세린 5.0 g을 달아 적당량의 메탄올에 녹인 용액을 섞어 정확히 100 mL로 하여 표준액으로 한다. 검액 및 표준액 1.0 μL씩을 가지고 다음 조건으로 기체크로마토그래프법에 따라 시험한다. 검액 및 표준액 중 에틸렌글리콜의 피크면적 A<sub>T1</sub> 및 A<sub>S1</sub>, 디에틸렌글리콜의 피크면적 A<sub>T2</sub> 및 A<sub>S2</sub>를 측정하여 다음 식에 따라 에틸렌글리콜 및 디에틸렌글리콜의 양을 구할 때 각각 0.1% 이하이다. 또, 검액의 각각 피크면적을 면적백분율법에 따라 구할 때 글리세

현행	개정안
<p>에서 얻은 에틸렌글리콜의 내부표준물질에 대한 피크면적비는 표준액에서 얻은 에틸렌글리콜의 내부표준물질에 대한 피크면적비보다 크지 않다 (0.10 %).</p>	<p>린, 에틸렌글리콜 및 디에틸렌글리콜 이외의 개개 피크량은 0.1 % 이하이고, 글리세린 이외의 피크 합은 1.0 % 이하이다.</p>
	$\frac{\text{에틸렌글리콜의 양}(\%)}{\text{디에틸렌글리콜의 양}(\%)}$ $= \frac{(W_{S1} / W_T) \times (A_{T1} / A_{S1}) \times 5}{(W_{S2} / W_T) \times (A_{T2} / A_{S2}) \times 5}$ <p> <math>W_{S1}</math> : 에틸렌글리콜의 취한 양(g)  <math>W_{S2}</math> : 디에틸렌글리콜의 취한 양(g)  <math>W_T</math> : 검체의 양(g)         </p>
<p>내부표준물질 2,2,2-트리클로로에탄올</p>	
<p><b>조작조건</b></p>	<p><b>조작조건</b></p>
<p>검출기 : 불꽃이온화검출기</p>	<p>검출기 : 불꽃이온화검출기</p>
<p>칼 럼 : 안지름 0.53 mm, 길이 약 30 m인 석영유리관의 내면에 기체크로마토그래프용시아노프로필페닐·디메틸폴리실록산 (6 : 94)을 두께 3.0 μm로 피복한다.</p>	<p>칼 럼 : 안지름 0.32 mm, 길이 약 30 m인 석영유리관의 내면에 기체크로마토그래프용시아노프로필페닐·디메틸폴리실록산 (14 : 86)을 두께 1 μm로 피복한다.</p>
<p>칼럼온도 : 처음 100 ℃로 4 분간 유지하고, 그 다음 1 분당 50 ℃의 속도로 120 ℃가 될 때 까지 온도를 올려 10 분간 유지하고, 다시 1 분당 50 ℃의 속도로 220 ℃가 될 때까지 온도를 올려 220 ℃로 6 분간 유지한다.</p>	<p>칼럼온도 : 처음 100 ℃부근의 일정온도로 주입하여 매분 7.5 ℃로 220 ℃까지 온도를 올려 220 ℃의 부근의 일정온도로 유지한다.</p>
<p>검체도입부온도 : 220 ℃ 부근의 일정 온도</p>	<p>주입부온도 : 220 ℃ 부근의 일정 온도</p>
<p>검출기온도 : 250 ℃ 부근의 일정 온도</p>	<p>검출기온도 : 250 ℃ 부근의 일정 온도</p>
<p>운반기체 : 헬륨</p>	<p>운반기체 : 헬륨</p>
<p>유 량 : 4.5 mL/분</p>	<p>유 량 : 약 38 cm/초</p>
<p>분할 비 : 약 1 : 10</p>	<p>분할 비 : 약 1 : 20</p>
<p>시스템적합성</p>	<p>시스템적합성</p>
<p>시스템의 성능 : 표준액 1 μL를 가지고 위의 조건으로 조작할 때 디에틸렌글리콜과 글리세린의 분리도는 1.5 이상이다. 에틸렌글리콜의 상대유지시간은 0.3, 2,2,2-트리클로로에탄올(95)의 상대유지시간은 0.6, 디에틸렌글리콜의 상대유지시간은 0.8, 글리세린의 상대유지시간은 1.0 이다.</p>	<p>시스템의 성능 : 에틸렌글리콜, 디에틸렌글리콜 및 글리세린 0.05g씩을 메탄올 100mL에 녹인다. 이 액 1 μL를 가지고 위의 조건으로 조작할 때 에틸렌글리콜, 디에틸렌글리콜, 글리세린의 순으로 유출하고, 에틸렌글리콜과 디에틸렌글리콜 피크 간의 분리도는 40 이상, 디에틸렌글리콜과 글리세린 간의 분리도는 10 이상이다.</p>
	<p>시스템의 재현성 : 표준액 1 μL를 가지고 위의 조건으로 조작할 때 에틸렌글리콜 및 디에틸렌글리콜의 피크면적의 상대표준편차는 10 % 이하이다.</p>
<p><b>11) 유연물질</b> 이 약 적당량을 정밀하게 달아 물을 넣어 녹여 1 mL 중 글리세린 50 mg을 함유하는 용액을 만들어 검액으로 한다. 검액 0.5 μL를 가지고 다음 조건으로 기체크로마토그래프법에 따라 시험하여 유연물질의 양을 구할 때 개개 유연물질의 양은 0.1 % 이하이며, 총 유연</p>	<p>&lt;삭 제&gt;</p>

## 현행

## 개정안

물질의 양은 1.0 % 이하이다.

$$\text{유연물질의 양 (\%)} = \frac{A_i}{A_s} \times 100$$

$A_i$  : 검액에서 얻은 각 유연물질의 피크면적(단, 용매 및 디에틸렌글리콜 피크 제외)

$A_s$  : 검액에서 얻은 모든 피크의 합계 면적

## 조작조건

검출기 : 불꽃이온화검출기

칼 럼 : 안지름 0.53 mm, 길이 약 30 m인 석영유리관의 내면에 기체크로마토그래프용시아노프로필페닐·디메틸폴리실록산 (6 : 94)을 두께 3.0  $\mu\text{m}$ 로 피복한다.

칼럼온도 : 주입할 때까지 100  $^{\circ}\text{C}$  부근의 일정 온도를 유지하고, 220  $^{\circ}\text{C}$ 가 될 때 까지 1 분당 7.5  $^{\circ}\text{C}$ 의 속도로 온도를 올리고 4 분간 유지한다.

검체도입부온도 : 220  $^{\circ}\text{C}$  부근의 일정 온도

검출기온도 : 250  $^{\circ}\text{C}$  부근의 일정 온도

운반기체 : 헬륨

유 량 : 38 cm/초

분할 비 : 약 1 : 10

시스템적합성

시스템의 성능 : 디에틸렌글리콜표준품 및 글리세린표준품 적당량을 정밀하게 달아 물을 넣어 녹여 1 mL 중 0.5 mg 씩을 함유하는 용액을 만들어 시스템적합성용액으로 한다. 이 액 0.5  $\mu\text{L}$ 를 가지고 위의 조건으로 조작할 때 디에틸렌글리콜과 글리세린의 분리도는 7.0 이상이다.

**12) 염소화합물** 글리세린 약 5 g을 정밀하게 달아 건조한 100 mL 환저플라스크에 넣고 모르폴린 15 mL를 넣고 플라스크에 환류냉각기를 연결하여 3시간 동안 조용히 환류시킨다. 냉각기를 물 10 mL로 씻은 액을 씻은 액은 플라스크에 합하여 질산으로 조심하여 산성으로 한다. 이 액을 적당한 비색관에 넣고 질산은시액 0.50 mL 및 물을 넣어 50.0 mL로 혼합하여 검액으로 한다. 따로 0.020 mol/L 염산 0.20 mL를 취하여 환류조작을 생략하고 검액과 같이 조작하여 비교액으로 한다. 검액의 탁도는 비교액보다 진하지 않다 (0.003 % 이하).

**13) 지방산 또는 지방산에스테르** (생략)

**14) 황산에 대한 정색물** (생략)

수 분 (생략)

**강열잔분** 이 약 약 10 g을 도가니에 넣어 정밀하게 달고 가열하여 끓이고 가열을 중지하고 곧 점화하여 태워 식힌

<삭제>

**11) 지방산 또는 지방산에스테르** (현행과 같음)

**12) 황산에 대한 정색물** (현행과 같음)

수 분 (현행과 같음)

**강열잔분** 이 약 약 10 g을 도가니에 넣어 정밀하게 달고 끓이고 가열을 중지하고 곧 점화하여 태워 식힌 다음 잔

현 행	개 정 안
-----	-------

<p>다음 잔류물을 황산 1 ~ 2 방울로 적시고 향량이 될 때까지 조심하여 강열할 때 그 잔분은 0.01 % 이하이다.</p> <p><b>정 량 법</b> (생 략)</p> <p><b>저 장 법</b> (생 략)</p>	<p>류물을 황산 1 ~ 2 방울로 적시고 향량이 될 때까지 조심하여 강열할 때 그 잔분은 0.01 % 이하이다.</p> <p><b>정 량 법</b> (현행과 같음)</p> <p><b>저 장 법</b> (현행과 같음)</p>
---	---

**니세르골린**  
**Nicergoline**

**니세르골린**  
**Nicergoline**

<p style="text-align: center;">(생 략)</p> <p><b>성 상</b> 이 약은 흰색 ~ 연한 노란색의 결정 또는 결정성 가루이다.</p> <p>이 약은 에탄올(99.5), 아세토니트릴과 아세트산탈수 물에 <u>조금 녹고</u> 물에는 거의 녹지 않는다.</p> <p>이 약은 빛에 의해 천천히 연한 갈색으로 변한다.</p> <p>융점 : 약 136 °C (분해)</p> <p><b>확인시험</b> (생 략)</p> <p><b>선광도</b> (생 략)</p> <p><b>순도시험</b> 1) 중금속 (생 략)</p> <p style="padding-left: 20px;">2) 유연물질 (생 략)</p> <p><b>조작조건</b></p> <p>검출기 (생 략)</p> <p>칼 럼 (생 략)</p> <p>칼럼온도 (생 략)</p> <p>이동상 : 0.05 mol/L 인산이수소칼륨시액(pH 7.0) · 메탄올 · 아세토니트릴혼합액(350 : 350 : 300)</p> <p>유 량 (생 략)</p> <p>시스템적합성 (생 략)</p> <p><b>건조감량</b> (생 략)</p> <p><b>강열잔분</b> (생 략)</p> <p><b>정 량 법</b> (생 략)</p> <p><b>저 장 법</b> (생 략)</p>	<p style="text-align: center;">(현행과 같음)</p> <p><b>성 상</b> 이 약은 흰색 ~ 연한 노란색의 결정 또는 결정성 가루이다.</p> <p>이 약은 에탄올(99.5), 아세토니트릴과 아세트산탈수 물에 <u>녹고</u> 물에는 거의 녹지 않는다.</p> <p>이 약은 빛에 의해 천천히 연한 갈색으로 변한다.</p> <p>융점 : 약 136 °C (분해)</p> <p><b>확인시험</b> (현행과 같음)</p> <p><b>선광도</b> (현행과 같음)</p> <p><b>순도시험</b> 1) 중금속 (현행과 같음)</p> <p style="padding-left: 20px;">2) 유연물질 (현행과 같음)</p> <p><b>조작조건</b></p> <p>검출기 (현행과 같음)</p> <p>칼 럼 (현행과 같음)</p> <p>칼럼온도 (현행과 같음)</p> <p>이동상 : 0.05 mol/L 인산이수소칼륨시액(pH 7.0) · 메탄올 · 아세토니트릴혼합액(7 : 7 : 6)</p> <p>유 량 (현행과 같음)</p> <p>시스템적합성 (현행과 같음)</p> <p><b>건조감량</b> (현행과 같음)</p> <p><b>강열잔분</b> (현행과 같음)</p> <p><b>정 량 법</b> (현행과 같음)</p> <p><b>저 장 법</b> (현행과 같음)</p>
---	--

**덱시부프로펜**  
**Dexibuprofen**

**덱시부프로펜**  
**Dexibuprofen**

<p style="text-align: center;">(생 략)</p> <p><b>성 상</b> 이 약은 흰색의 결정성 가루이다.</p> <p>이 약은 아세톤, 에테르, 메탄올 또는 디클로로메탄에 잘 <u>녹고</u>, 물에 거의 녹지 않는다.</p>	<p style="text-align: center;">(현행과 같음)</p> <p><b>성 상</b> 이 약은 흰색의 결정성 가루이다.</p> <p>이 약은 아세톤, 에테르, 메탄올 또는 디클로로메탄에 잘 <u>녹고</u> 물에 거의 녹지 않는다.</p>
---	---

현 행	개 정 안
-----	-------

확인시험 (생 략)

응 점 (생 략)

선 광 도 (생 략)

순도시험 1) 용해상태 (생 략)

2) 중금속 (생 략)

3) 유연물질 가) 2-(4-부틸페닐)-프로피온산 및 기타 유연물질 이 약 약 50 mg을 정밀하게 달아 메탄올 5 mL에 녹이고 이동상을 넣어 25 mL로 한 액을 검액으로 한다. 검액 2.0 mL를 취하여 이동상을 넣어 200 mL로 한 액을 표준액 (1)로 한다. 따로 텍시부프로펜표준품 약 20 mg을 정밀하게 달아 아세트니트릴 2 mL를 넣어 녹인 다음 0.006 % 2-(4-부틸페닐)-프로피온산·아세트니트릴액 1.0 mL 및 이동상을 넣어 10 mL로 한 액을 표준액 (2)로 한다. 검액 표준액 (1) 및 표준액 (2) 20 μL씩을 가지고 다음 조건으로 액체크로마토그래프법에 따라 시험하여 피크면적을 측정하여 다음 식에 따라 각 유연물질의 양을 계산할 때 2-(4-부틸페닐)-프로피온산은 0.3 % 이하, 기타 개개 유연물질은 0.3 % 이하 및 기타 유연물질의 합은 0.7 % 이하이다. 다만, 검액에서 얻어진 크로마토그램중 용매에서 기인된 피크 및 표준액 (1)에서 얻어진 주피크 면적의 0.1 배 미만의 피크들은 무시한다.

$$\frac{2-(4-부틸페닐)-프로피온산의 양 (\%) = \frac{\text{검액 중 } 2-(4-부틸페닐)-프로피온산의 피크면적}{\text{표준액 (2) 중 } 2-(4-부틸페닐)-프로피온산의 피크면적} \times \frac{\text{표준액 (2) 중 } 2-(4-부틸페닐)프로피온산의 농도}{\text{검액의 농도}} \times 100$$

개개 유연물질의 양 (%) =

$$\frac{\frac{\text{검액 중 개개유연물질 피크면적}}{\text{표준액 1 중 텍시부프로펜 피크면적}} \times \frac{\text{표준액 1의 농도}}{\text{검액의 농도}} \times 100$$

**조작조건**

검출기 : (생 략)

칼 럼 : 안지름 약 4.6 mm, 길이 약 20 cm인 스테인레스강관에 5 μm의 액체크로마토그래프용옥타데실릴 실리카겔을 충전한다.

확인시험 (현행과 같음)

응 점 (현행과 같음)

선 광 도 (현행과 같음)

순도시험 1) 용해상태 (현행과 같음)

2) 중금속 (현행과 같음)

3) 유연물질 가) 2-(4-부틸페닐)-프로피온산 및 기타 유연물질 이 약 약 50 mg을 정밀하게 달아 메탄올 5 mL에 녹이고 이동상을 넣어 정확하게 25 mL로 한 액을 검액으로 한다. 검액 2 mL를 정확하게 취하여 이동상을 넣어 정확하게 200 mL로 한 액을 표준액 (1)로 한다. 따로 텍시부프로펜표준품 약 20 mg을 정밀하게 달아 아세트니트릴 2 mL를 넣어 녹인 다음 0.006 % 2-(4-부틸페닐)-프로피온산·아세트니트릴액 1.0 mL 및 이동상을 넣어 정확하게 10 mL로 한 액을 표준액 (2)로 한다. 검액 표준액 (1) 및 표준액 (2) 20 μL씩을 정확하게 취하여 다음 조건으로 액체크로마토그래프법에 따라 시험하여 피크면적을 측정하여 다음 식에 따라 각 유연물질의 양을 계산할 때 2-(4-부틸페닐)-프로피온산은 0.3 % 이하, 기타 개개 유연물질은 0.3 % 이하 및 기타 유연물질의 합은 0.7 % 이하이다. 다만, 검액에서 얻어진 크로마토그램중 용매에서 기인된 피크 및 표준액 (1)에서 얻어진 주피크 면적의 0.1 배 미만의 피크들은 무시한다.

$$\frac{2-(4-부틸페닐)-프로피온산의 양 (\%) = (A_T / A_S) \times (C_S / C_T) \times 100$$

A<sub>T</sub> : 검액 중 2-(4-부틸페닐)-프로피온산의 피크면적

A<sub>S</sub> : 표준액 (2) 중 2-(4-부틸페닐)-프로피온산의 피크면적

C<sub>T</sub> : 검액의 농도

C<sub>S</sub> : 표준액 (2) 중 2-(4-부틸페닐)-프로피온산의 농도

$$\frac{\text{개개 유연물질의 양 (\%) = } (A_T / A_S) \times (C_S / C_T) \times 100$$

A<sub>T</sub> : 검액 중 개개유연물질의 피크면적

A<sub>S</sub> : 표준액 (1) 중 텍시부프로펜의 피크면적

C<sub>T</sub> : 검액의 농도

C<sub>S</sub> : 표준액 (1)의 농도

**조작조건**

검출기 : (현행과 같음)

칼 럼 : 안지름 약 4.6 mm, 길이 약 25 cm인 스테인레스강관에 5 μm의 액체크로마토그래프용옥타데실릴

현 행	개 정 안
<p>이동상 : 인산 0.5 mL, 아세트니트릴 340 mL 및 물 600 mL를 <u>혼합하고</u> 물을 넣어 1000 mL로 한다.</p> <p>유 량 : (생 략)</p> <p>나) (R)-이부프로펜 및 (S)-이부프로펜 이 약 약 50 mg을 정밀하게 달아 메탄올을 넣어 녹여 <u>100 mL로</u> 하여 여과한 액을 검액으로 한다. 또한 텍시부프로펜표준품 약 48.5 mg을 정밀하게 달고, 여기에 0.15 % (R,S)-이부프로펜표준품 메탄올용액 1 mL 및 메탄올을 넣어 녹여 <u>100 mL로</u> 하여 여과한 액을 표준액으로 한다. 검액 및 표준액 <u>20 μL</u>를 가지고 다음 조건으로 액체크로마토그래프법에 따라 시험하여 각 피크면적을 측정하여 다음 식에 따라 각 유연물질의 양을 계산할 때 검액에서 얻은 총피크면적에 대하여 (R)-이부프로펜은 <u>1.5 % 이하이고</u>, (S)-이부프로펜은 <u>98.5 % 이상이다.</u></p> <p><b>조작조건</b></p> <p>검출기 : 자외부흡광광도계(측정파장 225 nm)</p> <p>칼 럼 : 안지름 약 4 mm, 길이 약 10 cm인 스테인레스강관에 5 μm의 액체크로마토그래프용 α-acid glycoprotein이 부가된 실리카겔을 충전한다.</p> <p>이동상 : 인산이수소칼륨 2.9 g 및 N,N-디메틸옥틸아민 1.6 g에 2-프로판올 4 mL 및 물 750 mL를 넣고 흔들어 섞은 다음 물을 넣어 1000 mL로 한다.</p> <p>유 량 : (생 략)</p> <p>(R)-이부프로펜의 양(%) =</p> $\frac{\text{검액 중 (R)-이부프로펜피크면적}}{\text{검액중 (R)-이부프로펜피크면적} + \text{(S)-이부프로펜피크면적}} \times 100$ <p>(S)-이부프로펜의 양(%) =</p> $\frac{\text{검액 중 (S)-이부프로펜피크면적}}{\text{검액중 (R)-이부프로펜피크면적} + \text{(S)-이부프로펜피크면적}} \times 100$ <p>다) α-메틸벤젠메탄아민 및 N-(1-페닐에틸)-이부프로페나미드 이 약 약 5 g을 정밀하게 달아 희석액으로 녹인 다음 <u>20 mL로</u> 하여 검액으로 한다. 따로 α-메틸벤젠메탄아민표준품 및 N-(1-페닐에틸)-이부프로페나미드표준품 약 <u>0.15 g</u>을 각각 정밀하게 달아 메탄올을 넣어 녹여 <u>250 mL로</u> 하여 각각 표준액 (1) 및 표준액 (2)로 한다. 표준액 (1) 및 표준액 (2)를 각각 <u>2.0 mL</u>를 취하여 희석액을 넣어 <u>250 mL로</u> 하여 표준액 (3)으로 한다. 표준액 (1) 및 표준액 (2)를 각각 <u>5.0 mL</u>씩 취하</p>	<p>실리카겔을 충전한다.</p> <p>이동상 : 인산 0.5 mL, 아세트니트릴 340 mL 및 물 600 mL를 <u>잘 섞고</u> 물을 넣어 1000 mL로 한다.</p> <p>유 량 : (현행과 같음)</p> <p>나) (R)-이부프로펜 이 약 약 50 mg을 정밀하게 달아 메탄올을 넣어 녹여 <u>정확하게 100 mL로</u> 하여 여과한 액을 검액으로 한다. 또한 텍시부프로펜표준품 약 48.5 mg을 정밀하게 달고, 여기에 0.15 % (R,S)-이부프로펜표준품 메탄올용액 1 mL 및 메탄올을 넣어 녹여 <u>정확하게 100 mL로</u> 하여 여과한 액을 표준액으로 한다. 검액 및 표준액 <u>5 μL</u>를 정확하게 취하여 다음 조건으로 액체크로마토그래프법에 따라 시험하여 각 피크면적을 측정하여 다음 식에 따라 각 유연물질의 양을 계산할 때 검액에서 얻은 총피크면적에 대하여 (R)-이부프로펜은 <u>1.5 % 이하이다.</u></p> <p><b>조작조건</b></p> <p>검출기 : 자외부흡광광도계 (측정파장 225 nm)</p> <p>칼 럼 : 안지름 약 4 mm, 길이 약 10 cm인 스테인레스강관에 5 μm의 액체크로마토그래프용 α-산당단백질이 부가된 실리카겔을 충전한다.</p> <p>이동상 : 인산이수소칼륨 2.9 g 및 N,N-디메틸옥틸아민 1.6 g에 2-프로판올 4 mL 및 물 750 mL를 넣고 흔들어 섞은 다음 물을 넣어 1000 mL로 한다.</p> <p>유 량 : (현행과 같음)</p> <p>(R)-이부프로펜의 양 (%) =</p> $\frac{(R)}{[A_{(R)} / (A_{(R)} + A_{(S)})] \times 100}$ <p>A<sub>(R)</sub> : 검액 중 (R)-이부프로펜의 피크면적 A<sub>(S)</sub> : 검액 중 (S)-이부프로펜의 피크면적</p> <p>다) α-메틸벤젠메탄아민 및 N-(1-페닐에틸)-이부프로페나미드 이 약 약 5 g을 정밀하게 달아 희석액으로 녹인 다음 <u>희석액을 넣어 정확하게 20 mL로</u> 하여 검액으로 한다. 따로 α-메틸벤젠메탄아민표준품 및 N-(1-페닐에틸)-이부프로페나미드표준품 약 <u>0.03 g</u>을 각각 정밀하게 달아 메탄올을 넣어 녹이고 메탄올을 넣어 <u>정확하게 50 mL로</u> 하여 각각 표준액 (1) 및 표준액 (2)로 한다. 표준액 (1) 및 표준액 (2)를 각각 <u>2 mL</u>를</p>

현 행	개 정 안
-----	-------

여 희석액을 넣어 100 mL로 하여 표준액 (4)로 한다. 검액 및 표준액 (3) 및 표준액 (4) 20 μL씩을 가지고 다음 조건으로 액체크로마토그래프법에 따라 시험하여 각 피크면적을 측정한다. 표준액 (3) 및 표준액 (4)를 가지고 검량선을 작성하여 계산할 때 검액 중 α-메틸벤젠메탄아민 및 N-(1-페닐에틸)-이부프로페나미드의 양은 100 ppm 이하이다.

○ 희석액 : 1-헥산설포산나트륨 2.5 g을 달아 물 100 mL에 넣어 녹이고 메탄올을 넣어 500 mL로 한다.

**조작조건**

검출기 : 자외부흡광광도계(측정파장 214 nm)  
 칼 럼 : 안지름 약 4.0 mm, 길이 25 cm의 스테인레스강관에 5 μm의 액체크로마토그래프용옥틸실릴실리카겔을 충전한다.  
 칼럼온도 : (생 략)  
 이동상 : 처음 12 분 동안에 용매 B중 용매 A의 농도가 10 %에서 64 %가 되도록 조절하고, 이후 33 분간 유지한 다음, 이후 15 분 동안에 용매 B 중 용매 A의 농도가 64 %에서 10 %가 되도록 조절한다.

- 용매 A : 메탄올
- 용매 B : 1-헥산설포산나트륨 0.941 g, 인산이수소나트륨수화물 7.8 g 및 황산수소칼륨 0.3 g을 달아 물로 1000 mL로 한다.

유 량 : 1.5 mL/분

**건조감량** 0.6 % 이하 (1 g, 감압, 오산화인, 4 시간)

**강열잔분** 0.1 % 이하 (1g).

**정 량 법** (본문 생략)

$$0.1 \text{ mol/L 수산화나트륨액 } 1 \text{ mL} \\ = 20.628 \text{ mg C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_2$$

**저 장 법** (생 략)

정확하게 취하여 희석액을 넣어 정확하게 250 mL로 하여 표준액 (3)으로 한다. 표준액 (1) 및 표준액 (2)를 각각 5 mL씩 정확하게 취하여 희석액을 넣어 정확하게 100 mL로 하여 표준액 (4)로 한다. 검액 및 표준액 (3) 및 표준액 (4) 20 μL씩을 정확하게 취하여 다음 조건으로 액체크로마토그래프법에 따라 시험하여 각 피크면적을 측정한다. 표준액 (3) 및 표준액 (4)를 가지고 검량선을 작성하여 계산할 때 검액 중 α-메틸벤젠메탄아민 및 N-(1-페닐에틸)-이부프로페나미드의 양은 100 ppm 이하이다.

○ 희석액 : 1-헥산설포산나트륨 2.5 g을 달아 물 100 mL에 넣어 녹이고 메탄올을 넣어 500 mL로 한다.

**조작조건**

검출기 : 자외부흡광광도계 (측정파장 214 nm)  
 칼 럼 : 안지름 약 4.6 mm, 길이 25 cm의 스테인레스강관에 5 μm의 액체크로마토그래프용옥틸실릴실리카겔을 충전한다.  
 칼럼온도 : 35 °C 부근의 일정온도  
 이동상 : 이동상 A 및 이동상 B를 가지고 다음과 같이 단계적 또는 농도기울기적으로 제어한다.

- 용매 A : 메탄올
- 용매 B : 1-헥산설포산나트륨 0.941 g, 인산이수소나트륨수화물 7.8 g 및 황산수소칼륨 0.3 g을 물에 녹여 1000 mL로 한다.

시간 (분)	이동상 A (vol %)	이동상 B (vol %)
0.0 ~ 12.0	10 → 64	90 → 36
12.0 ~ 45.0	64 → 64	36 → 36
45.0 ~ 60.0	64 → 10	36 → 90

유 량 : 1.5 mL/분

**건조감량** 0.6 % 이하 (1 g, 감압, 산화인(V), 4 시간).

**강열잔분** 0.1 % 이하 (1 g).

**정 량 법** (현행과 같음)

$$0.1 \text{ mol/L 수산화나트륨액 } 1 \text{ mL} \\ = 20.63 \text{ mg C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_2$$

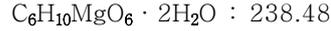
**저 장 법** (현행과 같음)

## 현행

## 개정안

락트산마그네슘수화물  
Magnesium Lactate Hydrate

(생략)



Magnesium bis(2-hydroxypropanoate); Mixtures of magnesium (2R)-, (2S)- and (2RS)-2-hydroxypropanoate dihydrate

이 약을 건조한 것은 정량할 때 락트산마그네슘 ( $C_6H_{10}MgO_6 : 202.44$ ) 98.0 ~ 102.0 %를 함유한다.

성상 (생략)

확인시험 (생략)

pH 이 약 4.0 g에 물 100 mL를 넣어 가온하여 녹이고 식힌 다음 pH를 측정할 때 4.5 ~ 6.5 이다.

순도시험 1) 용해상태 (생략)

2) 중금속 (생략)

3) 염화물 이 약 0.35 g을 달아 물 30 mL를 넣고 수욕에서 가온하여 녹이고 질산(1 → 10) 6 mL 및 물을 넣어 50 mL로 한다. 이것을 검액으로 하여 시험한다. 비교액에는 0.01 mol/L 염산 1.0 mL를 넣는다 (0.1 % 이하).

건조감량 (생략)

정량법 이 약을 건조하여 약 1.0 g을 정밀하게 달아 물을 넣고 수욕에서 가온하여 녹인 다음 물을 넣어 200.0 mL로 하고 여과한다. 여액 10.0 mL를 취하여 물 90 mL를 넣은 다음 트리에탄올아민(1 → 2) 10 mL 및 암모니아·염화암모늄완충액(pH 10.7) 5 mL를 넣고 0.01 mol/L 에틸렌디아민테트라아세트산이나트륨액으로 적정한다 (지시약 : 에리오크롬블랙 T 시액 1 방울).

0.01 mol/L 에틸렌디아민테트라아세트산이나트륨액 1 mL = 2.0244 mg  $C_6H_{10}MgO_6$

저장법 (생략)

락트산마그네슘수화물  
Magnesium Lactate Hydrate

(현행과 같음)



Magnesium bis(2-hydroxypropanoate); Mixtures of magnesium (2R)-, (2S)- and (2RS)-2-hydroxypropanoate dihydrate

이 약을 건조한 것은 정량할 때 락트산마그네슘 ( $C_6H_{10}MgO_6 : 202.44$ ) 98.0 ~ 102.0 %를 함유한다.

성상 (현행과 같음)

확인시험 (현행과 같음)

pH 이 약 5.0 g에 새로 끓여 식힌 물 100 mL를 넣어 가온하여 녹이고 식힌 다음 pH를 측정할 때 6.5 ~ 8.5 이다.

순도시험 1) 용해상태 (현행과 같음)

2) 중금속 (현행과 같음)

3) 염화물 이 약 0.35 g을 달아 물 30 mL를 넣고 수욕에서 가온하여 녹이고 질산(1 → 10) 6 mL 및 물을 넣어 50 mL로 한다. 이것을 검액으로 하여 시험한다. 비교액에는 0.01 mol/L 염산 1.0 mL를 넣는다 (0.1 % 이하).

건조감량 (현행과 같음)

정량법 이 약을 건조하여 약 1.0 g을 정밀하게 달아 물을 넣고 수욕에서 가온하여 녹인 다음 물을 넣어 정확하게 200 mL로 하고 여과한다. 여액 10 mL를 정확하게 취하여 물 90 mL를 넣은 다음 트리에탄올아민(1 → 2) 10 mL 및 암모니아·염화암모늄완충액(pH 10.7) 5 mL를 넣고 0.01 mol/L 에틸렌디아민테트라아세트산이나트륨액으로 적정한다 (지시약 : 에리오크롬블랙 T 시액 1 방울).

0.01 mol/L 에틸렌디아민테트라아세트산이나트륨액 1 mL = 2.024 mg  $C_6H_{10}MgO_6$

저장법 (현행과 같음)

현 행	개 정 안
-----	-------

**세파제돈나트륨**  
**Cefazedone Sodium**

**세파제돈나트륨**  
**Cefazedone Sodium**

(생 략)

(현행과 같음)

이 약은 정량할 때 환산한 무수물 1 mg에 대하여 세파제돈 (C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S<sub>3</sub> : 548.45)으로서 865 μg (역가) 이상을 함유한다.

이 약은 정량할 때 환산한 무수물 1 mg 당 865 μg (역가) 이상을 함유한다. 이 약의 역가는 세파제돈 (C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S<sub>3</sub> : 548.45)로서 양을 질량 (역가)으로 나타낸다.

**성 상** 이 약은 흰색 ~ 황백색 가루이며 냄새는 없다.

**성 상** 이 약은 흰색 ~ 황백색 가루이며 냄새는 없다.

이 약은 물에 썩 잘 녹고 에탄올에 녹기 어렵고 클로로포름에 매우 녹기 어렵고 디에틸에테르에 거의 녹지 않는다.

이 약은 물에 썩 잘 녹고 에탄올(95)에 녹기 어렵고 클로로포름에 매우 녹기 어렵고 디에틸에테르에 거의 녹지 않는다.

이 약은 약간 흡습성이다.

이 약은 약간 흡습성이다.

이 약은 빛에 의해 쉽게 변한다.

이 약은 빛에 의해 쉽게 변한다.

**확인시험 1)** (생 략)

**확인시험 1)** (현행과 같음)

2) 이 약을 가지고 물·이소프로판올혼합액(7 : 3)을 넣어 5 % (역가)를 함유하도록 하여 검액으로 한다. 따로 세파제돈나트륨표준품을 달아 물·이소프로판올혼합액(7 : 3)을 넣어 5 % (역가)를 함유하도록 하여 표준액으로 한다. 이들 액을 가지고 박층크로마토그래프법에 따라 시험한다. 검액 및 표준액 2 μL씩을 박층크로마토그래프용실리카겔(형광제 첨가)을 써서 만든 박층판에 점적한다. 다음에 디옥산·물혼합액(90 : 10)을 전개용매로 하여 전개한 다음 박층판을 바람에 말린다. 여기에 자외선(주파장 254 nm)을 쬐일 때 검액 및 표준액에서 얻은 반점의 R<sub>f</sub> 값은 같다.

2) 정량법의 검액에서 얻은 주피크의 유지시간은 표준액에서 얻은 주피크의 유지시간과 같다.

3) 이 약은 나트륨염의 정성반응 1)을 나타낸다.

3) 이 약은 나트륨염의 정성반응 1)을 나타낸다.

**선 광 도** (생 략)

**선 광 도** (현행과 같음)

**pH** (생 략)

**pH** (현행과 같음)

**흡 광 도** (생 략)

**흡 광 도** (현행과 같음)

**순도시험 중금속** (생 략)

**순도시험 중금속** (현행과 같음)

<위치이동>  
<위치이동>

**수 분** 7.0 % 이하 (0.1 g, 용량적정법, 직접적정).  
**강열잔분** 12.0 ~ 12.8 % (무수물로서).

**무균시험** (생 략)

**무균시험** (현행과 같음)

**엔도톡신** (생 략)

**엔도톡신** (현행과 같음)

**수 분** 7.0 % 이하 (0.1 g, 용량적정법, 직접적정)

<위치이동>

**강열잔분** 12.0 ~ 12.8 % (무수물로서)

<위치이동>

**정 럩 법** 이 약 및 세파제돈나트륨표준품 약 50 mg (역가)씩을 정밀하게 달아 이동상을 넣어 50 mL로 한다. 이들 액 1 mL씩을 정확하게 취하여 이동상을 넣어 정확하게 50 mL로 하여 검액 및 표준액으로 한다. 검액 및 표준액 20 μL씩을 가지고 다음 조건으로 액체크로마토그래프법에 따라 시험하여 각 액의 세파제돈의 피크면적 A<sub>T</sub> 및 A<sub>S</sub>를 측정한다.

**정 럩 법** 이 약 및 세파제돈나트륨표준품 약 50 mg (역가)씩을 정밀하게 달아 이동상을 넣어 정확하게 50 mL로 한다. 이들 액 1 mL씩을 정확하게 취하여 이동상을 넣어 정확하게 50 mL로 하여 검액 및 표준액으로 한다. 검액 및 표준액 20 μL씩을 정확하게 취하여 다음 조건으로 액체크로마토그래프법에 따라 시험하여 각 액의 세파제돈의 피크면적 A<sub>T</sub> 및 A<sub>S</sub>를 측정한다.

현 행	개 정 안
-----	-------

$$\frac{\text{세파제돈}(C_{18}H_{15}Cl_2N_5O_5S_3)\text{의 역가 } (\mu g)}{= \text{세파제돈나트륨표준품의 역가 } (\mu g) \times \frac{A_T}{A_S} \times 0.96}$$

$$\frac{\text{세파제돈}(C_{18}H_{15}Cl_2N_5O_5S_3)\text{의 양 } [\mu g (\text{역가})]}{= \text{세파제돈나트륨표준품의 양 } [mg (\text{역가})] \times (A_T / A_S) \times 1000 \times 0.96}$$

**조작조건**

검출기 : (생 략)  
 칼 럼 : 안지름 약 4.6 mm, 길이 약 25 cm인 스테인레스강관에 5 μm의 액체크로마토그래프용옥타데실실릴실리카겔을 충전한다.  
 이동상 : (생 략)  
 유 량 : (생 략)  
 시스템적합성 (생 략)

**저 장 법** (생 략)

**조작조건**

검출기 : (현행과 같음)  
 칼 럼 : 안지름 약 4.6 mm, 길이 약 25 cm인 스테인레스강관에 5 μm의 액체크로마토그래프용옥타데실실릴실리카겔을 충전한다.  
 이동상 : (현행과 같음)  
 유 량 : (현행과 같음)  
 시스템적합성 (현행과 같음)

**저 장 법** (현행과 같음)

**세포탁심나트륨**  
**Cefotaxime Sodium**

(생 략)

이 약은 정량할 때 환산한 건조물 1 mg에 대하여 세포탁심 (C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>N<sub>5</sub>O<sub>7</sub>S<sub>2</sub> : 455.47) 916 μg (역가) 이상을 함유한다.

- 성 상** (생 략)  
**확인시험** (생 략)  
**선 광 도** (생 략)  
**pH** (생 략)  
**흡 광 도** (생 략)  
**순도시험 1) 용해상태** (생 략)  
 2) 황산염 (생 략)  
 3) 중금속 (생 략)  
 4) 비소 (생 략)  
 5) 유연물질 (본문 생략)

시스템적합성  
 시스템의 성능, 시스템의 재현성은 정량법의 시스템적합성에 따른다.  
 검출의 확인 : 표준액 2 mL를 정확히 취하여 이동상 A를 넣어 정확히 100 mL가 되게 한다. 이 액 2 mL를 정확히 취하여 이동상 A를 넣어 정확히 20 mL가 되게 한다. 이 액 10 μL로부터 얻은 세포탁심의 피크면적이 표준액의 세포탁심의 피크면적의 0.15 ~ 0.25%가 되는 것을 확인한다.

**세포탁심나트륨**  
**Cefotaxime Sodium**

(현행과 같음)

이 약은 정량할 때 환산한 건조물 1 mg 당 916 μg (역가) 이상을 함유한다. 이 약의 역가는 세포탁심 (C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>N<sub>5</sub>O<sub>7</sub>S<sub>2</sub> : 455.47)으로서 양을 질량 (역가)으로 나타낸다.

- 성 상** (현행과 같음)  
**확인시험** (현행과 같음)  
**선 광 도** (현행과 같음)  
**pH** (현행과 같음)  
**흡 광 도** (현행과 같음)  
**순도시험 1) 용해상태** (현행과 같음)  
 2) 황산염 (현행과 같음)  
 3) 중금속 (현행과 같음)  
 4) 비소 (현행과 같음)  
 5) 유연물질 (현행과 같음)

시스템적합성  
 시스템의 성능, 시스템의 재현성은 정량법의 시스템적합성에 따른다.  
 검출의 확인 : 표준액 2 mL를 정확하게 취하여 이동상 A를 넣어 정확하게 100 mL로 한다. 이 액 2 mL를 정확하게 취하여 이동상 A를 넣어 정확하게 20 mL로 한다. 이 액 10 μL로부터 얻은 세포탁심의 피크면적이 표준액의 세포탁심의 피크면적의 0.15 ~ 0.25%가 되는 것을 확인한다.

현 행	개 정 안
-----	-------

6) 디메틸아닐린 (본문 생략)

$$\begin{aligned}
 & \text{디메틸아닐린의 함량 (ppm)} \\
 &= \frac{\text{디메틸아닐린의 채취량 (mg)}}{\frac{Q_T}{Q_S} \times \frac{\text{디메틸아닐린 순도 (\%)}{\text{이 약의 채취량 (mg)}} \times 4}
 \end{aligned}$$

(이하 생략)

건조감량 (생략)  
 무균시험 (생략)  
 엔도톡신 (생략)  
 정량법 (본문 생략)

$$\begin{aligned}
 & \text{세포탁심 (C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_7\text{S}_2\text{)의 역가 } (\mu\text{g}) \\
 &= \frac{\text{세포탁심나트륨표준품의 역가 } (\mu\text{g}) \times \frac{A_T}{A_S}}
 \end{aligned}$$

조작조건 (본문 생략)  
 (표 생략)

유 량 : 세포탁심의 유지시간이 약 14 분이 되도록 한다  
 (약 1.3 mL/분).

시스템적합성 (생략)

저장법 (생략)

6) 디메틸아닐린 (현행과 같음)

$$\begin{aligned}
 & \text{디메틸아닐린의 함량 (ppm)} \\
 &= \frac{\text{디메틸아닐린의 채취량 (mg)} \times (Q_T / Q_S) \times}{(\text{디메틸아닐린 순도 (\%)} / \text{이 약의 채취량 (mg)}) \times 4}
 \end{aligned}$$

(현행과 같음)

건조감량 (현행과 같음)  
 무균시험 (현행과 같음)  
 엔도톡신 (현행과 같음)  
 정량법 (현행과 같음)

$$\begin{aligned}
 & \text{세포탁심 (C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_7\text{S}_2\text{)의 양 } [\mu\text{g (역가)}] \\
 &= \frac{\text{세포탁심나트륨표준품의 양 [mg (역가)]}{\times (A_T / A_S) \times 1000}
 \end{aligned}$$

조작조건 (현행과 같음)  
 (현행과 같음)

유 량 : 1.0 mL/분

시스템적합성 (현행과 같음)

저장법 (현행과 같음)

### 세픽심 세립 Cefixime Fine Granules

이 약은 정량할 때 표시량의 90.0 ~ 120.0 %에 해당하는 세픽심(C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>N<sub>5</sub>O<sub>7</sub>S<sub>2</sub> : 453.45)을 함유한다.

**제 법** 이 약은 세픽심수화물을 가지고 산제의 제법에 따라 미립상으로 만든다.

**확인시험** 1) 이 약 10 mg을 달아 탄산수소나트륨용액(21 → 2500) 0.5 mL 및 물 1.5 mL를 넣어 녹이고 히드록시암모늄염산염시액 3 mL를 넣어 5 분간 방치한 다음 묽은황산암모늄철(III)시액 1 mL를 넣어 흔들어서 섞을 때 적갈색을 나타낸다.  
 2) 이 약 1 mg을 달아 탄산수소나트륨용액(21 → 2500) 1 방울 및 물 4 mL를 넣어 녹이고 묽은염산 1 mL를 넣어 얼음으로 식히면서 새로 만든 아질산나트륨용액(1 → 100) 1 mL를 넣어 흔들어서 섞고 얼음물에서 2

### 세픽심 세립 Cefixime Fine Granules

이 약은 정량할 때 표시량의 90.0 ~ 120.0 %에 해당하는 세픽심(C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>N<sub>5</sub>O<sub>7</sub>S<sub>2</sub> : 453.45)을 함유한다.

**제 법** 이 약은 「세픽심수화물」을 가지고 산제의 제법에 따라 미립상으로 만든다.

**확인시험** 1) 이 약의 표시역가에 따라 약 10 mg (역가)을 달아 탄산수소나트륨용액(21 → 2500) 0.5 mL 및 물 1.5 mL를 넣어 녹이고 히드록시암모늄염산염시액 3 mL를 넣어 5 분간 방치한 다음 묽은황산암모늄철(III)시액 1 mL를 넣어 흔들어서 섞을 때 적갈색을 나타낸다.

2) 이 약의 표시역가에 따라 약 1 mg (역가)을 달아 탄산수소나트륨용액(21 → 2500) 1 방울 및 물 4 mL를 넣어 녹이고 묽은염산 1 mL를 넣어 얼음으로 식히면서 새로 만든 아질산나트륨용액(1 → 100) 1 mL를 넣어 혼

현 행	개 정 안
<p>분간 방치한 다음 얼음으로 식히면서 설판산암모늄시액 1 mL를 넣어 흔들어 섞고 1 분간 방치한 다음 염산 <math>N-(1-나프틸)에틸렌디아민용액(1 \rightarrow 1000)</math> 1 mL를 넣어 흔들어 섞을 때 적자색을 나타낸다.</p> <p>3) (생 략)</p> <p>수 분 3.0 % 이하 (1.0 g, 용량적정법, 직접적정) 다만, 용제로 수분측정용 메탄올 대신에 수분측정용 포름아미드·메탄올 혼합액을 사용한다.</p> <p>제제의 입도시험 시험할 때 적합하여야 한다.</p> <p>제제균일성시험 (분포) 시험할 때 적합하여야 한다.</p> <p>정 량 법 이 약을 가루로 하여 표시역가에 따라 약 0.1 g (역가)을 정밀하게 달아 0.1 mol/L 인산염완충액(pH 7.0) 70 mL를 넣어 흔들어 섞고 0.1 mol/L 인산염완충액(pH 7.0)을 넣어 정확하게 100 mL로 한다. 이 용액을 원심분리(분 당 3000 회전, 10 분간)하여 위의 맑은 액 10 mL를 정확하게 취하여 내부표준액 10.0 mL를 넣고 0.1 mol/L 인산염완충액(pH 7.0)을 넣어 정확하게 50 mL로 하여 검액으로 한다. 따로 세픽심표준품 약 0.1 g (역가)을 각각 정밀하게 달아 0.1 mol/L 인산염완충액(pH 7.0)을 넣어 녹여 정확하게 100 mL로 한 다음 이 용액 10 mL를 정확하게 취하여 내부표준액 10.0 mL를 넣고 0.1 mol/L 인산염완충액(pH 7.0)을 넣어 정확하게 50 mL로 하여 표준액으로 한다. 검액 및 표준액 5 <math>\mu</math>L 씩을 가지고 다음 조건으로 액체크로마토그래프법에 따라 시험하여 내부표준물질 피크면적에 대한 세픽심의 피크면적비 <math>Q_T</math> 및 <math>Q_S</math>를 구한다.</p> <p style="text-align: center;"><u>세픽심(<math>C_{16}H_{15}N_5O_7S_2</math>)의 역가 (<math>\mu</math>g)</u></p> $= \text{세픽심표준품의 역가 } (\mu\text{g}) \times \frac{Q_T}{Q_S}$ <p>○ 내부표준액 2-나프탈렌설폰산 약 0.37 g을 달아 0.1 mol/L 인산염완충액(pH 7.0) 100 mL를 넣어 녹인다.</p> <p><b>조작조건</b></p> <p>검출기 : (생 략)</p> <p>칼 럼 : 안지름 약 4 mm, 길이 25 ~ 30 cm인 스테인레스강관에 7 <math>\mu</math>m의 액체크로마토그래프용옥타데실릴실리카겔을 충전한다.</p> <p>이동상 : (생 략)</p> <p>유 량 : (생 략)</p> <p>시스템적합성</p> <p>시스템의 성능 : 표준액 5 <math>\mu</math>L를 가지고 위의 <u>조작조건</u>에 따라 시험할 때 세픽심, 2-나프탈렌설폰산의 순서로</p>	<p>들어 섞고 얼음물에서 2 분간 방치한 다음 얼음으로 식히면서 설판산암모늄시액 1 mL를 넣어 흔들어 섞고 1 분간 방치한 다음 염산 <math>N-(1-나프틸)에틸렌디아민용액(1 \rightarrow 1000)</math> 1 mL를 넣어 흔들어 섞을 때 적자색을 나타낸다.</p> <p>3) (현행과 같음)</p> <p>수 분 3.0 % 이하 (1.0 g, 용량적정법, 직접적정) 다만, 용제로 수분측정용 메탄올 대신에 수분측정용 포름아미드·메탄올혼합액을 사용한다.</p> <p>제제의 입도시험 시험할 때 적합하다.</p> <p>제제균일성시험 (분포) 시험할 때 적합하다.</p> <p>정 량 법 이 약을 가루로 하여 표시역가에 따라 약 0.1 g (역가)을 정밀하게 달아 0.1 mol/L 인산염완충액(pH 7.0) 70 mL를 넣어 흔들어 섞고 0.1 mol/L 인산염완충액(pH 7.0)을 넣어 정확하게 100 mL로 한다. 이 용액을 원심분리(분 당 3000 회전, 10 분간)하여 위의 맑은 액 10 mL를 정확하게 취하여 내부표준액 10 mL를 정확하게 넣고 0.1 mol/L 인산염완충액(pH 7.0)을 넣어 정확하게 50 mL로 하여 검액으로 한다. 따로 세픽심표준품 약 0.1 g (역가)을 각각 정밀하게 달아 0.1 mol/L 인산염완충액(pH 7.0)을 넣어 녹여 정확하게 100 mL로 한 다음 이 용액 10 mL를 정확하게 취하여 내부표준액 10 mL를 정확하게 넣고 0.1 mol/L 인산염완충액(pH 7.0)을 넣어 정확하게 50 mL로 하여 표준액으로 한다. 검액 및 표준액 5 <math>\mu</math>L 씩을 가지고 다음 조건으로 액체크로마토그래프법에 따라 시험하여 내부표준물질 피크면적에 대한 세픽심의 피크면적비 <math>Q_T</math> 및 <math>Q_S</math>를 구한다.</p> <p style="text-align: center;"><u>세픽심 (<math>C_{16}H_{15}N_5O_7S_2</math>)의 양 [mg (역가)]</u></p> $= \text{세픽심표준품의 양 [mg (역가)]} \times (Q_T / Q_S)$ <p>○ 내부표준액 2-나프탈렌설폰산 약 0.37 g을 달아 0.1 mol/L 인산염완충액(pH 7.0) 100 mL를 넣어 녹인다.</p> <p><b>조작조건</b></p> <p>검출기 : (현행과 같음)</p> <p>칼 럼 : 안지름 약 4 mm, 길이 25 ~ 30 cm인 스테인레스강관에 5 ~ 10 <math>\mu</math>m의 액체크로마토그래프용옥타데실릴실리카겔을 충전한다.</p> <p>이동상 : (현행과 같음)</p> <p>유 량 : (현행과 같음)</p> <p>시스템적합성</p> <p>시스템의 성능 : 표준액 5 <math>\mu</math>L를 가지고 위의 <u>조건</u>에 따</p>

현 행	개 정 안
<p>유출되고 분리도는 4.0 이상이다.</p> <p>시스템의 재현성 : 표준액 5 <math>\mu</math>L를 가지고 위의 <u>조작조건</u>으로 시험을 6 회 반복할 때 내부표준물질의 피크면적에 대한 세픽십피크면적비의 상대표준편차는 2.0 % 이하다.</p> <p><b>저 장 법</b> (생 략)</p>	<p>라 시험할 때 세픽십, 2-나프탈렌설폰산의 순서로 유출되고 분리도는 4.0 이상이다.</p> <p>시스템의 재현성 : 표준액 5 <math>\mu</math>L씩을 가지고 위의 <u>조건</u>으로 시험을 6 회 반복할 때 내부표준물질의 피크면적에 대한 세픽십피크면적비의 상대표준편차는 2.0 % 이하이다.</p> <p><b>저 장 법</b> (현행과 같음)</p>

**S-아데노실-L-메티오닌황산토실산염**  
**S-Adenosyl-L-methionine Sulfate Tosilate**

**S-아데노실-L-메티오닌황산토실산염**  
**S-Adenosyl-L-methionine Sulfate Tosilate**

(생 략)

(현행과 같음)

이 약은 정량할 때 S-아데노실-L-메티오닌 (C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S : 398.44) 49.5 ~ 54.7 %, 황산 (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> : 98.08) 24.3 ~ 26.7 % 및 p-토실산 (C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>SO<sub>3</sub>H : 172.20) 21.3 ~ 23.5 %를 함유한다.

이 약은 정량할 때 S-아데노실-L-메티오닌 (C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S : 398.44) 49.5 ~ 54.7 %, 황산 (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> : 98.08) 24.3 ~ 26.7 % 및 p-토실산 (C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>SO<sub>3</sub>H : 172.20) 21.3 ~ 23.5 %를 함유한다.

**성 상** 이 약은 흰색의 가루로 인습성이 있다.

**성 상** 이 약은 흰색의 가루로 인습성이 있다.

이 약은 물에 매우 잘 녹으며 유기용매에는 거의 녹지 않는다.

이 약은 물에 매우 잘 녹고 유기용매에는 거의 녹지 않는다.

**확인시험 1) (생 략)**

**확인시험 1) (현행과 같음)**

2) 이 약 125 mg을 달아 물 5 mL에 녹여 검액으로 한다. S-아데노실-L-메티오닌표준품 70 mg을 달아 물 5 mL에 녹인다. 따로 p-토실산표준품 37 mg을 물 5 mL에 녹인다. 이들 액을 표준액으로 한다. 이들 액을 가지고 박층크로마토그래프법에 따라 시험한다. 검액 및 표준액 2  $\mu$ L씩을 박층크로마토그래프용실리카겔 (형광제 첨가)을 써서 만든 박층판에 점적한다. 다음에 n-부탄올·아세트산(100)·물혼합액(60 : 25 : 15)을 전개용매로 하여 약 12 cm 전개한 다음 박층판을 바람에 말린다. 여기에 자외선을 쬐일 때 검액 및 표준액에서 얻은 반점의 R<sub>f</sub> 값 및 색상은 같다.

2) 이 약 125 mg을 달아 물 5 mL에 녹여 검액으로 한다. S-아데노실-L-메티오닌표준품 70 mg을 달아 물 5 mL에 녹인다. 따로 p-토실산표준품 37 mg을 물 5 mL에 녹인다. 이들 액을 표준액으로 한다. 이들 액을 가지고 박층크로마토그래프용실리카겔(형광제 첨가)을 써서 만든 박층판에 점적한다. 다음에 n-부탄올·아세트산(100)·물혼합액(12 : 5 : 3)을 전개용매로 하여 약 12 cm 전개한 다음 박층판을 바람에 말린다. 여기에 자외선을 쬐일 때 검액 및 표준액에서 얻은 반점의 R<sub>f</sub> 값 및 색상은 같다.

**순도시험** 이 약 125 mg을 물 5 mL에 녹여 검액으로 한다. 메틸티오아데노신표준품 62.5 mg을 달아 물에 녹여 500 mL로 하여 표준액으로 한다. 호모세린표준품 62.5 mg을 달아 물에 녹여 500 mL로 하여 표준액으로 한다. 아데닌표준품 62.5 mg을 달아 물에 녹여 500 mL로 하여 표준액으로 한다. 2-아미노-4-부티로락톤·브롬화수소산표준품 115.5 mg을 달아 물에 녹여 500 mL로 하여 표준액으로 한다. 아데노신표준품 62.5 mg을 달아 물에 녹여 500.0 mL로 하여 표준액으로 한다. 이들 액 2  $\mu$ L씩을 가지고 박층크로마토그래프법에 따라 시험한다.

**순도시험** 이 약 125 mg을 물 5 mL에 녹여 검액으로 한다. 메틸티오아데노신표준품 62.5 mg을 달아 물에 녹여 500 mL로 하여 표준액으로 한다. 호모세린표준품 62.5 mg을 달아 물에 녹여 500 mL로 하여 표준액으로 한다. 아데닌표준품 62.5 mg을 달아 물에 녹여 500 mL로 하여 표준액으로 한다. 2-아미노-4-부티로락톤·브롬화수소산표준품 115.5 mg을 달아 물에 녹여 500 mL로 하여 표준액으로 한다. 아데노신표준품 62.5 mg을 달아 물에 녹여 500 mL로 하여 표준액으로 한다. 이들 액 2  $\mu$ L씩을 박층크로마토그래프법에 따라 시험한다. 검액 및

현 행	개 정 안
<p>검액 및 표준액을 박층크로마토그래프용실리카겔을 써서 만든 박층판에 점적한다. 다음에 <i>n</i>-부탄올·아세트산(100)·물혼합액(60 : 25 : 15)을 전개용매로 하여 약 12 cm 전개한 다음 박층판을 바람에 말린다. 여기에 자외선을 쬐어 반점을 확인한 다음(메틸아데노신, 아데닌, 아데노신) 0.2 % 메탄올성닌히드린액을 뿌리고 110 °C에서 10 분간 가열할 때 검액 및 표준액에서 얻은 반점의 <i>R<sub>f</sub></i> 값 및 색상은 표준액의 반점보다 크거나 진해서는 <u>안된다</u>.</p> <p><b>수 분</b> 2.0 % 이하(1 g, 용량적정법, 직접적정).</p> <p><b>강열잔분</b> (생 략)</p> <p><b>정 량 법</b> 1) <i>S</i>-아데노실-L-메티오닌 이 약 약 1.0 g을 정밀하게 달아 이동상을 넣어 녹여 정확하게 200 mL로 하여 검액으로 한다. 따로 <i>S</i>-아데노실-L-메티오닌표준품 약 0.1 g을 정밀하게 달아 이동상을 넣어 녹여 정확하게 50 mL로 하여 표준액으로 한다. 검액 및 표준액을 가 <u>지고</u> 다음의 조건으로 액체크로마토그래프법에 따라 시험하여 각 액의 <i>S</i>-아데노실-L-메티오닌의 피크면적 <i>A<sub>T</sub></i> 및 <i>A<sub>S</sub></i>를 측정한다.</p> $\frac{S\text{-아데노실-L-메티오닌 (C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_5\text{S)의 양(mg)}}{=S\text{-아데노실-L-메티오닌표준품의 양(mg)} \times \frac{A_T}{A_S} \times 4$ <p><b>조작조건</b>                      검출기 : (생 략)                      칼 럼 : (생 략)                      이동상 : 0.2 mol/L 포름산암모늄에 포름산을 넣어 pH 4.0으로 조정 한 액·메탄올혼합액(90 : 10)                      유 량 : (생 략)</p> <p style="text-align: center;">&lt;신 설&gt;</p> <p>2) <i>p</i>-토실산 이 약 약 250 mg을 정밀하게 달아 분액깔때기에 넣고 소량의 물 10 mL에 녹여 안지름 1 cm, 길이 20 cm의 유리관에 이온교환수지 규조토 50W×8(H form, 100 ~ 200 mesh)을 높이 약 10 cm 되도록 채워 넣은 칼럼에 유출시킨다. 분액깔때기를 물 10 mL씩 3 번 유출시켜 유출액을 모아 물을 넣어 정확하게 50 mL로 하여 검액으로 한다. 따로 <i>p</i>-토실산표준품 약 50 mg</p>	<p>표준액을 박층크로마토그래프용실리카겔을 써서 만든 박층판에 점적한다. 다음에 <i>n</i>-부탄올·아세트산(100)·물혼합액(12 : 5 : 3)을 전개용매로 하여 약 12 cm 전개한 다음 박층판을 바람에 말린다. 여기에 자외선을 쬐어 반점을 확인한 다음(메틸아데노신, 아데닌, 아데노신) 0.2 % 메탄올성닌히드린액을 뿌리고 110 °C에서 10 분간 가열할 때 검액 및 표준액에서 얻은 반점의 <i>R<sub>f</sub></i> 값 및 색상은 표준액의 반점보다 크거나 진해서는 <u>안 된다</u>.</p> <p><b>수 분</b> 2.0 % 이하 (1 g, 용량적정법, 직접적정).</p> <p><b>강열잔분</b> (현행과 같음)</p> <p><b>정 량 법</b> 1) <i>S</i>-아데노실-L-메티오닌 이 약 약 50 mg을 정밀하게 달아 이동상을 넣어 녹여 정확하게 100 mL로 하여 검액으로 한다. 따로 <i>S</i>-아데노실-L-메티오닌 표준품 약 50 mg을 정밀하게 달아 이동상을 넣어 녹여 정확하게 100 mL로 하여 표준액으로 한다. 검액 및 표준액 5 μL씩을 정확하게 취하여 다음의 조건으로 액체크로마토그래프법에 따라 시험하여 각 액의 <i>S</i>-아데노실-L-메티오닌의 피크면적 <i>A<sub>T</sub></i> 및 <i>A<sub>S</sub></i>를 측정한다.</p> $\frac{S\text{-아데노실-L-메티오닌 (C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_5\text{S)의 양 (mg)}}{= S\text{-아데노실-L-메티오닌표준품의 양 (mg)}} \times \frac{A_T}{A_S}$ <p><b>조작조건</b>                      검출기 : (현행과 같음)                      칼 럼 : (현행과 같음)                      이동상 : 0.2 mol/L 포름산암모늄에 포름산을 넣어 pH 4.0으로 조정 한 액·메탄올혼합액(9 : 1)                      유 량 : (현행과 같음)</p> <p><b>시스템적합성</b>                      시스템의 성능 : 검액 5 μL를 가지고 위의 조건으로 조작할 때 <i>S</i>-아데노실-L-메티오닌의 피크의 이론단수는 15000 이상이다.                      시스템의 재현성 : 검액 5 μL씩을 가지고 위의 조건으로 시험을 6회 반복할 때 <i>S</i>-아데노실-L-메티오닌 피크면적의 상대표준편차는 2.0 % 이하이다.</p> <p>2) <i>p</i>-토실산 이 약 약 250 mg을 정밀하게 달아 분액깔때기에 넣고 소량의 물 10 mL에 녹여 안지름 1 cm, 길이 20 cm의 유리관에 이온교환수지 규조토 50 W × 8 (H form, 100 ~ 200 mesh)을 높이 약 10 cm 되도록 채워 넣은 칼럼에 유출시킨다. 분액깔때기를 물 10 mL씩 3 번 유출시켜 유출액을 모아 물을 넣어 정확하게 50 mL로 하여 검액으로 한다. 따로 <i>p</i>-토실산표준품 약 50 mg</p>

현 행	개 정 안
-----	-------

을 정밀하게 달아 물을 넣어 100 mL로 하여 표준액으로 한다. 검액 및 표준액을 가지고 S-아데노실-L-메티오닌 정량법과 동일한 조건으로 액체크로마토그래프법에 따라 시험하여 각 액의 피크면적  $A_T$  및  $A_S$ 를 측정한다.

$$p\text{-토실산}(C_7H_7SO_3H)\text{의 양}(mg) \\ = p\text{-토실산표준품의 양}(mg) \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{2}$$

**3) 황산** 2) p-토실산의 정량법중 검액 25.0 mL를 취하여 0.1 mol/L 수산화나트륨액으로 전위차적정을 한다. 같은 방법으로 공시험을 하여 보정한다.

$$\text{0.1mol/L 수산화나트륨액 1mL} \\ = 4.904 \text{ mg H}_2\text{SO}_4$$

**저 장 법** 기밀용기.

g을 정밀하게 달아 물을 넣어 정확하게 100 mL로 하여 표준액으로 한다. 검액 및 표준액을 5 μL씩을 정확하게 취하여 「S-아데노실-L-메티오닌」 정량법과 동일한 조건으로 액체크로마토그래프법에 따라 시험하여 각 액의 피크면적  $A_T$  및  $A_S$ 를 측정한다.

$$p\text{-토실산}(C_7H_7SO_3H)\text{의 양}(mg) \\ = p\text{-토실산표준품의 양}(mg) \times (A_T / A_S) \times 0.5$$

**3) 황산** 2) p-토실산의 정량법 중 검액 25 mL를 정확하게 취하여 0.1 mol/L 수산화나트륨액으로 전위차적정을 한다. 같은 방법으로 공시험을 하여 보정한다.

$$\text{0.1 mol/L 수산화나트륨액 1 mL} \\ = 4.904 \text{ mg H}_2\text{SO}_4$$

**저 장 법** 기밀용기.

**S-아데노실-L-메티오닌황산토실산염 정**  
**S-Adenosyl-L-methionine Sulfate Tosilate**  
**Tablets**

이 약은 정량할 때 표시량의 95.0 ~ 105.0 %에 해당하는 S-아데노실-L-메티오닌( $C_{15}H_{22}N_6O_5S$  : 398.44)을 함유한다.

**제 법** 이 약은 S-아데노실-L-메티오닌황산토실산염을 가지고 정제의 제법에 따라 만든다.

**확인시험** 1) S-아데노실-L-메티오닌 정량법의 검액 및 표준액에서 얻은 주피크의 유지시간은 같다.

2) p-토실산 이 약의 표시량에 따라 S-아데노실-L-메티오닌황산토실산염 약 310 mg에 해당하는 양을 달아 분액깔때기에 넣는다. 소량의 물에 녹여 안지름 1 cm, 길이 20 cm의 유리관에 이온교환수지 구조토 50W×8 (H form, 100 ~ 200 mesh)을 높이 약 10 cm 되도록 채워 넣은 칼럼을 유출시킨다. 분액깔때기를 소량의 물로 유출시켜 유출액을 50 mL로 한 액을 검액으로 한다. 따로 p-토실산표준품 약 60 mg을 달아 물을 넣어 녹여 50 mL로 하여 표준액으로 한다. 검액 및 표준액을 가지고 S-아데노실-L-메티오닌 정량법과 같은 조건으로 액체크로마토그래프법에 따라 시험할 때 검액과 표준액의 주피크 유지시간은 같다.

**S-아데노실-L-메티오닌황산토실산염 정**  
**S-Adenosyl-L-methionine Sulfate Tosilate**  
**Tablets**

이 약은 정량할 때 표시량의 95.0 ~ 105.0 %에 해당하는 S-아데노실-L-메티오닌 ( $C_{15}H_{22}N_6O_5S$  : 398.44)을 함유한다.

**제 법** 이 약은 「S-아데노실-L-메티오닌황산토실산염」을 가지고 정제의 제법에 따라 만든다.

**확인시험** 1) S-아데노실-L-메티오닌 정량법의 검액 및 표준액에서 얻은 주피크의 유지시간은 같다.

2) p-토실산 이 약의 표시량에 따라 S-아데노실-L-메티오닌황산토실산염 310 mg에 해당하는 양을 달아 분액깔때기에 넣는다. 소량의 물에 녹여 안지름 1 cm, 길이 20 cm의 유리관에 이온교환수지 구조토 50 W × 8 (H form, 100 ~ 200 mesh)을 높이 약 10 cm 되도록 채워 넣은 칼럼을 유출시킨다. 분액깔때기를 소량의 물로 유출시켜 유출액을 50 mL로 한 액을 검액으로 한다. 따로 p-토실산표준품 60 mg을 달아 물을 넣어 녹여 50 mL로 하여 표준액으로 한다. 검액 및 표준액을 가지고 S-아데노실-L-메티오닌 정량법과 같은 조건으로 액체크로마토그래프법에 따라 시험할 때 검액과 표준액의 주피크 유지시간은 같다.

현 행	개 정 안
-----	-------

**붕해시험** 시험할 때 적합하여야 한다.  
**제제균일성시험** 시험할 때 적합하여야 한다.  
**정 량 법** 이 약 20 정 이상을 가지고 정밀하게 그 질량을 달아 가루로 하여 S-아데노실-L-메티오닌(C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S) 약 50 mg에 해당하는 양을 정밀하게 달아 이동상을 넣어 정확하게 100 mL로 하고 여과하여 여액을 검액으로 한다. 따로 S-아데노실-L-메티오닌표준품 약 10 mg을 정밀하게 달아 이동상을 넣어 녹여 정확하게 20 mL로 하여 표준액으로 한다. 검액 및 표준액을 가지고 다음의 조건으로 액체크로마토그래프법에 따라 시험하여 각 액의 S-아데노실-L-메티오닌의 피크면적 A<sub>T</sub> 및 A<sub>S</sub>를 측정한다.

$$S\text{-아데노실-L-메티오닌}(C_{15}H_{22}N_6O_5S)\text{의 양}(\text{mg}) = \frac{S\text{-아데노실-L-메티오닌표준품의 양}(\text{mg}) \times \frac{A_T}{A_S} \times 5}{1}$$

**조작조건**

- 검출기 : 자외부흡광광도계(측정파장 260 nm)
- 칼 럼 : 안지름 4.6 mm, 길이 약 25 cm인 스테인레스강관에 5 ~ 10 μm의 액체크로마토그래프용옥타데실실릴실리카겔을 충전한다.
- 이동상 : 0.2 mol/L 포름산암모늄에 포름산을 넣어 pH 4.0으로 조정한 액·메탄올혼합액(90 : 10)
- 유 량 : 1.0 mL/분

**저 장 법** (생 략)

**아세틸-L-카르니틴염산염**  
**Acetyl-L-carnitine Hydrochloride**

(생 략)

**성 상** 이 약은 흰색의 미세한 결정성 가루로 특이한 냄새가 있다.  
 이 약은 물에 썩 잘 녹고 메탄올 또는 에탄올에 녹으며 아세톤 또는 에테르에 거의 녹지 않는다.  
**확인시험** (생 략)  
**순도시험** 1) 용해상태 (생 략)  
 2) 중금속 (생 략)  
 3) **유연물질** 이 약 약 0.1 g을 정밀하게 달아 이동상을 넣어 정확하게 10 mL로 하여 검액으로 한다. 따로 L-카르니틴염산염표준품 약 10 mg을 정밀하게 달아 이동상을

**붕해시험** 시험할 때 적합하다.  
**제제균일성시험** 시험할 때 적합하다.  
**정 량 법** 이 약 20 정 이상을 가지고 정밀하게 그 질량을 달아 가루로 하여 S-아데노실-L-메티오닌(C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S) 약 50 mg에 해당하는 양을 정밀하게 달아 이동상을 넣어 정확하게 100 mL로 하고 여과하여 여액을 검액으로 한다. 따로 S-아데노실-L-메티오닌표준품 약 10 mg을 정밀하게 달아 이동상을 넣어 녹여 정확하게 20 mL로 하여 표준액으로 한다. 검액 및 표준액 5 μL씩을 정확하게 취하여 다음의 조건으로 액체크로마토그래프법에 따라 시험하여 각 액의 S-아데노실-L-메티오닌의 피크면적 A<sub>T</sub> 및 A<sub>S</sub>를 측정한다.

$$S\text{-아데노실-L-메티오닌}(C_{15}H_{22}N_6O_5S)\text{의 양}(\text{mg}) = \frac{S\text{-아데노실-L-메티오닌표준품의 양}(\text{mg}) \times (A_T / A_S) \times 5}{1}$$

**조작조건**

검출기, 칼럼, 이동상, 유량 및 시스템적합성은 「S-아데노실-L-메티오닌황산토실산염」의 정량법 1)에 따른다.

**저 장 법** (현행과 같음)

**아세틸-L-카르니틴염산염**  
**Acetyl-L-carnitine Hydrochloride**

(현행과 같음)

**성 상** 이 약은 흰색의 미세한 결정성 가루로 특이한 냄새가 있다.  
 이 약은 물에 썩 잘 녹고 메탄올 또는 에탄올(95)에 녹으며 아세톤 또는 에테르에 거의 녹지 않는다.  
**확인시험** (현행과 같음)  
**순도시험** 1) 용해상태 (현행과 같음)  
 2) 중금속 (현행과 같음)  
 3) **유연물질** 이 약 약 0.1 g을 정밀하게 달아 이동상을 넣어 정확하게 10 mL로 하여 검액으로 한다. 따로 L-카르니틴염산염표준품 약 10 mg을 정밀하게 달아 이동상을

현 행	개 정 안
-----	-------

넣어 100 mL로 하여 L-카르니틴염산염표준액으로 한다. 크로토노일베타인염산염표준품 약 10 mg을 정밀하게 달아 이동상을 넣어 100 mL로 한다. 이 액 5.0 mL를 취하여 이동상을 넣어 25 mL로 하여 크로토노일베타인염산염표준액으로 한다. 검액, 표준액 및 크로토노일베타인염산염표준액 25 μL씩을 가지고 다음 조건으로 액체크로마토그래프법에 따라 시험한다. 각 액의 피크면적을 자동적분법에 따라 측정하여 유연물질의 양을 구할 때 L-카르니틴염산염은 1.0 % 이하, 크로토노일베타인염산염은 0.2 % 이하이다.

$$\text{유연물질의 양 (\%)} = 100 \times \frac{C_S}{C_T} \times \frac{A_i}{A_S}$$

(생 략)

**조작조건**

검출기 : (생 략)

칼 럼 : (생 략)

이동상 : 아세트니트릴 · 0.05 mol/L 인산이수소칼륨 시액혼합액 (pH 4.7) (65 : 35)

유 량 : (생 략)

pH (생 략)

선 광 도 (생 략)

수 분 1.0 % 이하(1 g, 용량적정법, 직접적정).

**정 량 법** 이 약 및 아세틸-L-카르니틴염산염표준품 약 40 mg을 정밀하게 달아 이동상을 넣어 50 mL로 한다. 이 액 1.0 mL를 취하여 이동상을 넣어 10 mL로 하고 0.45 μm 필터로 여과하여 검액 및 표준액으로 한다. 검액 및 표준액 5 μL씩을 가지고 다음 조건으로 액체크로마토그래프법에 따라 시험하여 각 액의 아세틸-L-카르니틴염산염의 피크면적 A<sub>T</sub> 및 A<sub>S</sub>를 측정한다.

아세틸-L-카르니틴염산염 (C<sub>9</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>4</sub> · HCl)의 양 (mg)

$$= \text{아세틸-L-카르니틴염산염표준품의 양(mg)} \times \frac{A_T}{A_S}$$

**조작조건**

검출기 : (생 략)

칼 럼 : 안지름 약 4 mm, 길이 약 30 cm인 스테인레스강관에 5 ~ 10 μm의 액체크로마토그래프용아미노프로필실릴실리카겔을 충전한다.

<신 설>

이동상 : 아세트니트릴 · 0.05 mol/L 인산이수소칼륨시액혼합액 (pH 4.7) (65 : 35)

을 넣어 정확하게 100 mL로 하여 L-카르니틴염산염표준액으로 한다. 크로토노일베타인염산염표준품 약 10 mg을 정밀하게 달아 이동상을 넣어 정확하게 100 mL로 한다. 이 액 5 mL를 정확하게 취하여 이동상을 넣어 정확하게 25 mL로 하여 크로토노일베타인염산염표준액으로 한다. 검액, 표준액 및 크로토노일베타인염산염표준액 25 μL씩을 정확하게 취하여 다음 조건으로 액체크로마토그래프법에 따라 시험한다. 각 액의 피크면적을 자동적분법에 따라 측정하여 유연물질의 양을 구할 때 L-카르니틴염산염은 1.0 % 이하, 크로토노일베타인염산염은 0.2 % 이하이다.

$$\text{유연물질의 양 (\%)} = 100 \times (C_S / C_T) \times (A_i / A_S)$$

(현행과 같음)

**조작조건**

검출기 : (현행과 같음)

칼 럼 : (현행과 같음)

이동상 : 아세트니트릴 · 0.05 mol/L 인산이수소칼륨시액혼합액(pH 4.7) (13 : 7)

유 량 : (현행과 같음)

pH (현행과 같음)

선 광 도 (현행과 같음)

수 분 1.0 % 이하 (1 g, 용량적정법, 직접적정).

**정 량 법** 이 약 및 아세틸-L-카르니틴염산염표준품 약 0.1 g에 해당하는 양을 정밀하게 달아 물을 넣어 정확하게 100 mL로 한 다음 여과하여 여액을 검액 및 표준액으로 한다. 검액 및 표준액 20 μL씩을 정확하게 취하여 다음 조건으로 액체크로마토그래프법에 따라 시험하여 각 액의 아세틸-L-카르니틴염산염의 피크면적 A<sub>T</sub> 및 A<sub>S</sub>를 측정한다.

아세틸-L-카르니틴염산염 (C<sub>9</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>4</sub> · HCl)의 양 (mg)

$$= \text{아세틸-L-카르니틴염산염표준품의 양 (mg)} \times (A_T / A_S)$$

**조작조건**

검출기 : (현행과 같음)

칼 럼 : 안지름 약 4 mm, 길이 약 30 cm의 스테인레스강관에 5 ~ 10 μm의 액체크로마토그래프용아미노프로필실릴실리카겔을 충전한다.

칼럼온도 : 30 ℃부근의 일정온도

이동상 : 아세트니트릴 · 0.05 mol/L 인산이수소칼륨시액혼합액(pH 4.7) (13 : 7)

현 행	개 정 안
유량 : (생 략) <신 설>	유량 : (현행과 같음) 시스템적합성 시스템의 성능 : 표준액 20 μL를 가지고 위의 조건으로 조작할 때 아세틸-L-카르니틴염산염 피크의 이론단수는 5000 이상이고 대칭계수는 1.5 이하이다. 시스템의 재현성 : 표준액 20 μL씩을 가지고 위의 조건으로 시험을 6 회 반복할 때 아세틸-L-카르니틴염산염 피크면적의 상대표준편차는 2.0 % 이하이다.
저 장 법 (생 략)	저 장 법 (현행과 같음)

**아세틸-L-카르니틴염산염 정**  
**Acetyl-L-carnitine Hydrochloride Tablets**

**아세틸-L-카르니틴염산염 정**  
**Acetyl-L-carnitine Hydrochloride Tablets**

(생 략)

(현행과 같음)

**제 법** 이 약은 아세틸-L-카르니틴염산염을 가지고 정제의 제법에 따라 만든다.

**제 법** 이 약은 「아세틸-L-카르니틴염산염」을 가지고 정제의 제법에 따라 만든다.

**확인시험** (생 략)

**확인시험** (현행과 같음)

**용출시험** (생 략)

**용출시험** (현행과 같음)

**제제균일성시험** 시험할 때 적합하여야 한다.

**제제균일성시험** 시험할 때 적합하다.

**정 량 법** 이 약 20 정 이상을 가지고 그 질량을 정밀하게 달아 가루로 한다. 아세틸-L-카르니틴염산염 (C<sub>9</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>4</sub>·HCl) 약 0.1 g 에 해당하는 양을 정밀하게 달아 물을 넣어 정확하게 100 mL로 한 다음 여과하여 여액을 검액으로 한다. 따로 아세틸-L-카르니틴염산염 표준품 약 0.1 g을 정밀하게 달아 물을 넣어 정확하게 100 mL로 하여 표준액으로 한다. 검액 및 표준액 20 μL씩을 가지고 다음 조건으로 액체크로마토그래프법에 따라 시험하여 각 액의 아세틸-L-카르니틴염산염의 피크면적 A<sub>T</sub> 및 A<sub>S</sub>를 측정한다.

**정 량 법** 이 약 20 정 이상을 가지고 그 질량을 정밀하게 달아 가루로 한다. 아세틸-L-카르니틴염산염 약 0.1 g 에 해당하는 양을 정밀하게 달아 물을 넣어 정확하게 100 mL로 한 다음 여과하여 여액을 검액으로 한다. 따로 아세틸-L-카르니틴염산염 표준품 약 0.1 g을 정밀하게 달아 물을 넣어 정확하게 100 mL로 하여 표준액으로 한다. 검액 및 표준액 20 μL씩을 정확하게 취하여 다음 조건으로 액체크로마토그래프법에 따라 시험하여 각 액의 아세틸-L-카르니틴염산염의 피크면적 A<sub>T</sub> 및 A<sub>S</sub>를 측정한다.

아세틸-L-카르니틴염산염 (C<sub>9</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>4</sub>·HCl)의 양 (mg)

아세틸-L-카르니틴염산염 (C<sub>9</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>4</sub>·HCl)의 양 (mg)

$$= \text{아세틸-L-카르니틴염산염표준품의 양 (mg)} \times \frac{A_T}{A_S}$$

$$= \text{아세틸-L-카르니틴염산염표준품의 양 (mg)} \times (A_T / A_S)$$

**조작조건**

**조작조건**

검출기 : 자외부흡광광도계 (측정파장 205 nm)  
 칼 럼 : 안지름 약 3.9 mm, 길이 약 30 cm의 스테인레스강관에 5 μm의 액체크로마토그래프용아미노프로필실릴실리카겔을 충전한다.  
 칼럼온도 : 30 ℃부근의 일정온도  
 이동상 : 아세토니트릴·0.05 mol/L 인산이수소칼륨액

검출기, 칼럼, 이동상, 유량 및 시스템적합성은 「아세틸-L-카르니틴염산염」의 정량법에 따른다.

현 행	개 정 안
-----	-------

(pH 4.7)혼합액 (65 : 35)

유 량 : 1.0 mL/분

저 장 법 (생 략)

저 장 법 (현행과 같음)

**L-아스파르트산-L-아르기닌 액**  
**L-Arginine-L-aspartate Solution**

**L-아스파르트산-L-아르기닌 액**  
**L-Arginine-L-aspartate Solution**

(생 략)

(현행과 같음)

**제 법** 이 약은 L-아스파르트산-L-아르기닌수화물을 가지고 액체의 제법에 따라 만든다.

**제 법** 이 약은 「L-아스파르트산-L-아르기닌수화물」을 가지고 액체의 제법에 따라 만든다.

**확인시험** 이 약 1 mL를 취하여 물을 넣어 100 mL로 하여 검액으로 한다. 따로 L-아스파르트산-L-아르기닌표준품 약 0.1 g에 물을 넣어 녹여 50 mL로 하여 표준액으로 한다. 검액 및 표준액 5 μL씩을 가지고 박층크로마토그래프용 실리카겔을 써서 만든 박층판에 점적한다. 다음에 n-프로필알코올·27% 암모니아혼합액(64 : 36)의 포화증기를 전개용매로 하여 약 15 cm 전개한 다음 박층판을 바람에 말린다. 여기에 다투드린시액을 고르게 뿌리고 100 °C에서 5 분간 가열할 때 검액 및 표준액에서 나타나는 두 개의 반점은 같은 R<sub>f</sub> 값 및 같은 색상을 나타낸다 (R<sub>f</sub> 값 0.55 : 아스파르트산, R<sub>f</sub> 값 0.4 : 아르기닌).

**확인시험** 이 약 1 mL를 취하여 물을 넣어 100 mL로 하여 검액으로 한다. 따로 L-아스파르트산-L-아르기닌표준품 0.1 g에 물을 넣어 녹여 50 mL로 하여 표준액으로 한다. 검액 및 표준액 5 μL씩을 가지고 박층크로마토그래프용 실리카겔을 써서 만든 박층판에 점적한다. 다음에 n-프로필알코올·암모니아수(28)혼합액(16 : 9)의 포화증기를 전개용매로 하여 약 15 cm 전개한 다음 박층판을 바람에 말린다. 여기에 다투드린시액을 고르게 뿌리고 100 °C에서 5 분간 가열할 때 검액 및 표준액에서 나타나는 두 개의 반점은 같은 R<sub>f</sub> 값 및 같은 색상을 나타낸다 (R<sub>f</sub> 값 0.55 : 아스파르트산, R<sub>f</sub> 값 0.4 : 아르기닌).

pH (생 략)

pH (현행과 같음)

**정 량 법** 이 약을 가지고 L-아스파르트산-L-아르기닌(C<sub>10</sub>H<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>) 0.2 g에 해당하는 양을 정밀하게 취하여 미리 메탄올 5 mL 및 물 5 mL를 순차적으로 통과시켜 전처리한 Sep-pak C<sub>18</sub>에 통과하여 유출시킨 다음 물 10 mL를 넣어 다시 유출시키고 유출액을 모아 이동상 30 mL를 넣고 물을 넣어 50.0 mL로 한다. 이 액 5.0 mL를 취하여 물을 넣어 25.0 mL로 하여 검액으로 한다. 따로 L-아스파르트산-L-아르기닌표준품 (105 °C, 4시간 건조) 약 0.2 g을 정밀하게 달아 이동상 30 mL를 넣어 녹인 다음 물을 넣어 50.0 mL로 한다. 이 액 5.0 mL를 취하여 물을 넣어 25.0 mL로 하여 표준액으로 한다. 검액 및 표준액 20 μL씩을 가지고 다음 조건으로 액체크로마토그래프법에 따라 시험하여 L-아스파르트산-L-아르기닌의 피크면적 A<sub>T</sub> 및 A<sub>S</sub>를 측정한다.

**정 량 법** 이 약을 가지고 L-아스파르트산-L-아르기닌(C<sub>10</sub>H<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>) 0.2 g에 해당하는 양을 정확하게 취하여 미리 메탄올 5 mL 및 물 5 mL를 순차적으로 통과시켜 전처리한 Sep-pak C<sub>18</sub>에 통과하여 유출시킨 다음 물 10 mL를 넣어 다시 유출시키고 유출액을 모아 이동상 30 mL를 넣고 물을 넣어 정확하게 50 mL로 한다. 이 액 5 mL를 정확하게 취하여 물을 넣어 정확하게 25 mL로 하여 검액으로 한다. 따로 L-아스파르트산-L-아르기닌표준품 (105 °C, 4 시간 건조) 약 0.2 g을 정밀하게 달아 이동상 30 mL를 넣어 녹인 다음 물을 넣어 정확하게 50 mL로 한다. 이 액 5 mL를 정확하게 취하여 물을 넣어 정확하게 25 mL로 하여 표준액으로 한다. 검액 및 표준액 20 μL씩을 정확하게 취하여 다음 조건으로 액체크로마토그래프법에 따라 시험하여 L-아스파르트산-L-아르기닌의 피크면적 A<sub>T</sub> 및 A<sub>S</sub>를 측정한다.

$$= \frac{\text{L-아스파르트산-L-아르기닌(C}_{10}\text{H}_2\text{N}_5\text{O}_6\text{)의 양(mg)}}{\text{L-아스파르트산-L-아르기닌표준품의 양(mg)}} \times \frac{A_T}{A_S}$$

$$= \frac{\text{L-아스파르트산-L-아르기닌(C}_{10}\text{H}_2\text{N}_5\text{O}_6\text{)의 양(mg)}}{\text{L-아스파르트산-L-아르기닌표준품의 양(mg)}} \times (A_T / A_S)$$

현 행	개 정 안
-----	-------

(이하 생략)

(현행과 같음)

**조작조건**

검출기 : (생 략)

칼 럼 : 안지름 4.6 mm, 길이 약 30 cm인 스테인레스강관에 5  $\mu\text{m}$ 의 액체크로마토그래프용 옥타데실실리카 겔을 충전한다.

이동상 : (생 략)

유 량 : (생 략)

**조작조건**

검출기 : (현행과 같음)

칼 럼 : 안지름 4.6 mm, 길이 약 30 cm인 스테인레스강관에 5  $\mu\text{m}$ 의 액체크로마토그래프용 옥타데실실리카 겔을 충전한다.

이동상 : (현행과 같음)

유 량 : (현행과 같음)

시스템적합성

시스템의 성능: 표준액 20  $\mu\text{L}$ 를 가지고 위의 조건으로 조작할 때 L-아스파르트산 및 L-아르기닌의 순서로 유출하고 분리도는 2.0 이상이다.

시스템의 재현성 : 표준액 20  $\mu\text{L}$ 씩을 가지고 위의 조건으로 시험을 6 회 반복할 때 L-아스파르트산 및 L-아르기닌 피크면적의 상대표준편차는 모두 2.0 % 이하이다.

<신 설>

**저 장 법** (생 략)

**저 장 법** (현행과 같음)

**L-아스파르트산칼륨**  
**Potassium L-Aspartate**

**L-아스파르트산칼륨**  
**Potassium L-Aspartate**

(생 략)

(현행과 같음)

이 약은 무수물로 정량할 때 L-아스파르트산( $\text{C}_4\text{H}_7\text{NO}_4$  : 133.10) 74.6 ~ 80.0 % 및 칼륨 (K : 39.10) 21.9 ~ 23.7 %를 함유한다.

이 약은 정량할 때 환산한 무수물에 대하여 L-아스파르트산( $\text{C}_4\text{H}_7\text{NO}_4$  : 133.10) 74.6 ~ 80.8 % 및 칼륨 (K : 39.10) 21.9 ~ 23.7 %를 함유한다.

**성 상** 이 약은 흰색 가루로 냄새는 없고 약간 특이한 맛이 있다.

**성 상** 이 약은 흰색 가루로 냄새는 없고 약간 특이한 맛이 있다.

<신 설>

이 약은 물에 매우 잘 녹고 에탄올(95)에 매우 녹기 어렵고 에테르에 거의 녹지 않는다.

이 약은 매우 흡습성이다.

**확인시험 1)** 이 약의 중성용액 (1 → 20)은 칼륨염의 정성반응 2)를 나타낸다.

**확인시험 1)** 이 약의 수용액(1 → 100) 5 mL에 2 % 니히드린용액 1 mL를 넣고 3 분간 가열하면 적자색으로 변한다.

**2)** 이 약의 수용액 (1 → 100) 5 mL에 2 % 니히드린용액 1 mL를 넣고 3 분간 가열하면 적자색으로 변한다.

**2)** 이 약의 중성용액(1 → 10)은 칼륨염의 정성반응 2)를 나타낸다.

**선 광 도**  $[\alpha]_D^{20}$  : +19.0 ~ +22.6° (무수물로서 4.0 g, 6 mol/L 염산 50 mL, 100 mm).

**선 광 도**  $[\alpha]_D^{20}$  : +19.0 ~ +22.0° (무수물로서 2 g, 6 mol/L 염산 25 mL, 100 mm).

**pH** (생 략)

**pH** (현행과 같음)

**순도시험 1) 용해상태** 이 약의 수용액(1 → 10)을 가지고 자외가시부흡광도측정법에 따라 시험하여 파장 430

**순도시험 1) 용해상태** 이 약 1 g을 달아 물 10 mL에 녹일 때 액은 무색이며 맑다.

현 행	개 정 안
-----	-------

nm에서 흡광도를 측정할 때 투과율은 98.0 % 이상이다.

2) 염화물 이 약 0.5 g을 달아 염화물시험법에 따라 시험한다. 비교액에는 0.01 mol/L 염산 0.3 mL를 넣는다 (0.021 % 이하).

3) 황산염 이 약 0.6 g을 달아 황산염시험법에 따라 시험한다. 비교액에는 0.05 mol/L 황산 0.35 mL를 넣는다 (0.028 % 이하).

4) 철 이 약 1.0 g을 달아 철시험법 제 3 법에 따라 검액을 만들고 A 법에 따라 시험한다. 비교액에는 철표준액 2.0 mL 넣는다(0.028 % 이하).

<신 설>

5) 중금속 이 약 2.0 g을 달아 제 1 법에 따라 시험한다. 비교액에는 납표준액 2.0 mL를 넣는다 (10 ppm 이하).

6) 비소 이 약 2.0 g을 달아 비소시험법 제 1 법에 따라 시험한다. 비교액에는 비소 표준액 2.0 mL를 넣는다 (1 ppm 이하).

수 분 (생 략)

기타 아미노산 이 약 10.0 mg을 달아 물 200 mL에 녹여 검액으로 한다. 이 용액 1.0 mL를 취하여 물을 넣어 100 mL로 하여 비교액으로 한다. 이 액들을 가지고 박층크로마토그래프법에 따라 시험한다. 검액 및 표준액을 박층크로마토그래프용실리카겔을 써서 만든 박층판에 점적한다. 다음에 1-부탄올·물·아세트산(100) (2 : 1 : 1)을 전개용매로 하여 전개한 다음 박층판을 바람에 말린다. 여기에 2 % 닌히드린 1-부탄올용액을 뿌리고 3분간 가열한다. 이 때 검액의 주반점은 비교액의 주반점보다 크거나 진하지 않다 (1 % 이하).

<위치이동>

**정 량 법** 1) L-아스파르트산 이 약 약 1.6 g을 정밀하게 달아 물을 넣어 50 mL로 한다. 이 용액 10.0 mL를 취하여 약산성이온교환수지칼럼에 넣고 분당 2 mL 유출속도로 통과 시킨다. 물 90 mL를 가지고 분당 2 mL 속도로 유출시켜 칼럼을 세척하여 유출액에 합한다. 이 액을 0.1 mol/L 수산화나트륨용액으로 적정한다. 지시약은 브로모티몰블루시액 5 ~ 6 방울을 사용하고 노란색이 초록색으로 변할 때를 종말점으로 한다. 같은 방법으로 공시험을 하여 보정한다.

$$0.1 \text{ mol/L 수산화나트륨 } 1 \text{ mL} \\ = 13.310 \text{ mg C}_4\text{H}_7\text{NO}_4$$

2) 염화물 이 약 0.5 g을 달아 시험한다. 비교액에는 0.01 mol/L 염산 0.7 mL를 넣는다 (0.05 % 이하).

3) 황산염 이 약 0.5 g을 달아 시험한다. 비교액에는 0.005 mol/L 황산 0.50 mL를 넣는다 (0.048 % 이하).

<삭 제>

4) 암모늄 이 약 0.2 g을 달아 시험한다. 비교액에는 암모늄표준액 10 mL를 쓴다(0.05 % 이하).

5) 중금속 이 약 1.0 g을 달아 제 1 법에 따라 조작하여 시험한다. 비교액에는 납표준액 2.0 mL를 넣는다 (20 ppm 이하).

6) 비소 이 약 1.0 g을 달아 제 1 법에 따라 조작하여 시험한다 (2 ppm 이하).

<위치이동>

7) 기타 아미노산 이 약 0.25 g을 달아 물 25 mL에 녹여 검액으로 한다. 이 용액 1 mL를 취하여 물을 넣어 100 mL로 하여 표준액으로 한다. 이 액들을 가지고 박층크로마토그래프법에 따라 시험한다. 검액 및 표준액 5 μL씩을 박층크로마토그래프용실리카겔을 써서 만든 박층판에 점적한다. 다음에 1-부탄올·물·아세트산(100) 혼합액(2 : 1 : 1)을 전개용매로 하여 약 10 cm 전개한 다음 박층판을 80 ℃에서 30 분간 가열한다. 여기에 닌히드린의 1-부탄올용액(1 → 200)을 골고루 뿌린 다음 80 ℃에서 10 분간 가열할 때 검액의 주반점 이외의 반점은 표준액의 주반점보다 진하지 않다.

수 분 (현행과 같음)

**정 량 법** 1) L-아스파르트산 이 약 약 1.6 g을 정밀하게 달아 물을 넣어 정확하게 50 mL로 한다. 이 용액 10 mL를 정확하게 취하여 300 ~ 1180 μm의 약산성이온교환수지(H형) 30 mL를 안지름 15 mm, 길이 약 30 cm의 크로마토그람관에 넣고 분당 2 mL 유출속도로 통과 시킨다. 물 90 mL를 가지고 분당 2 mL 속도로 유출시켜 칼럼을 세척하여 유출액에 합한다. 이 액을 0.1 mol/L 수산화나트륨용액으로 적정한다 (지시약 : 브로모티몰블루시액 5 ~ 6 방울). 다만, 적정의 종말점은 노란색이 초록색으로 변할 때로 한다. 같은 방법으로 공시험을 하여 보정한다.

$$0.1 \text{ mol/L 수산화나트륨 } 1 \text{ mL} \\ = 13.31 \text{ mg C}_4\text{H}_7\text{NO}_4$$

현 행	개 정 안
-----	-------

(본문 생략)

2) 칼륨 이 약 약 0.1 g을 정밀하게 달아 물 25 mL에 녹이고 테트라페닐보론나트륨용액(1 → 50) 25 mL를 천천히 넣고 섞은 다음 10 분간 방치한다. 생성된 침전물은 유리여과기(G<sub>4</sub>)를 써서 여과하고 침전물을 테트라페닐보론나트륨용액 (1 → 500) 5 mL씩으로 3 번 씻어내고 잔류물을 취하여 105 °C에서 1 시간 건조시킨 다음 질량을 정밀하게 단다.

$$= \frac{\text{칼륨 (K)의 양 (mg)} \times \text{테트라페닐보론칼륨 (C}_{24}\text{H}_{20}\text{BK)의 양 (A mg)}}{0.1091}$$

(현행과 같음)

2) 칼륨 이 약 약 0.1 g을 정밀하게 달아 물 25 mL에 녹이고 테트라페닐붕소나트륨용액(1 → 50) 25 mL를 천천히 넣고 섞은 다음 10 분간 방치한다. 생성된 침전물은 유리여과기(G<sub>4</sub>)를 써서 여과하고 잔류물을 테트라페닐붕소나트륨용액(1 → 500) 5 mL씩으로 3 번 씻어내고 잔류물을 취하여 105 °C에서 1 시간 건조시킨 다음 질량을 정밀하게 달아 테트라페닐붕소칼륨 (C<sub>24</sub>H<sub>20</sub>BK : 358.32)의 양으로 한다.

$$= \frac{\text{칼륨 (K)의 양 (mg)} \times \text{테트라페닐붕소칼륨 (C}_{24}\text{H}_{20}\text{BK)의 양 (A mg)}}{0.1091}$$

저 장 법 (생 략)

저 장 법 (현행과 같음)

### 알로푸리놀 정 Allopurinol Tablets

(생 략)

제 법 (생 략)

**확인시험** 1) 이 약의 정량법에서 얻은 검액을 가지고 자외가시부흡광도측정법에 따라 흡수스펙트럼을 측정할 때 파장 248 ~ 252 nm에서 흡수극대를 나타낸다.

2) 이 약을 가루로 하여 알로푸리놀 약 50 mg에 해당하는 양을 달아 0.1 mol/L 수산화나트륨액 10 mL를 넣어 세계 흔들어 섞어 추출한다. 이것을 여과하여 여액에 1 mol/L 아세트산을 넣어 산성으로 하였을 때 생성된 침전물을 모아 에탄올(99.5) 3 mL씩으로 여러 번 씻고 무수 에테르 4 mL로 씻은 다음 15 분간 바람에 말리고 105 °C에서 3 시간 건조시킨다. 잔류물 및 알로푸리놀표준품을 가지고 적외부스펙트럼측정법의 브롬화칼륨정제법에 따라 측정할 때 같은 파수에서 같은 강도의 흡수를 나타낸다.

3) 이 약을 가루로 하여 표시량에 따라 「알로푸리놀」 0.1 g 에 해당하는 양을 달아 디에틸아민용액(1 → 10) 5 mL를 넣고 잘 흔든다. (이하 생략)

**용출시험** 이 약 1 정을 취하여 시험액으로 0.1 mol/L 염산 900 mL를 써서 용출시험법 제 2 법에 따라 매분 75 회전으로 시험한다. 용출시험 시작 45 분 후에 용출액을 취하여 여과하고 시험액을 넣어 희석하여 검액으로 한다. 따로 알로푸리놀표준품 적당량을 정밀하게 달아 시험액

### 알로푸리놀 정 Allopurinol Tablets

(현행과 같음)

제 법 (현행과 같음)

**확인시험**

<삭 제>

1) 이 약을 가루로 하여 알로푸리놀 약 50 mg에 해당하는 양을 달아 0.1 mol/L 수산화나트륨시액 10 mL를 넣어 세계 흔들어 섞어 추출한다. 이것을 여과하여 여액에 1 mol/L 아세트산을 넣어 산성으로 하였을 때 생성된 침전물을 모아 에탄올(99.5) 3 mL씩으로 여러 번 씻고 무수 에테르 4 mL로 씻은 다음 15 분간 바람에 말리고 105 °C에서 3 시간 건조시킨다. 잔류물 및 알로푸리놀표준품을 가지고 적외부스펙트럼측정법의 브롬화칼륨정제법에 따라 측정할 때 같은 파수에서 같은 강도의 흡수를 나타낸다.

2) 이 약을 가루로 하여 표시량에 따라 알로푸리놀 0.1 g 에 해당하는 양을 달아 디에틸아민용액(1 → 10) 5 mL를 넣고 잘 흔든다. (현행과 같음)

**용출시험** 이 약 1 정을 취하여 시험액으로 0.1 mol/L 염산시액 900 mL를 써서 용출시험법 제 2 법에 따라 매분 75 회전으로 시험한다. 용출시험 시작 45 분 후에 용출액을 취하여 여과한다. 처음 여액 10 mL는 버리고 다음 여액 V mL를 정확하게 취하여 표시량에 따라 1 mL 중 알

현 행	개 정 안
-----	-------

을 넣어 녹여 검액과 같은 농도의 용액을 만들어 표준액으로 한다. 검액 및 표준액을 가지고 자외가시부흡광도측정법에 따라 시험하여 250 nm 부근의 흡수극대 파장에서의 흡광도를 측정한다.  
이 약의 45 분간의 용출률이 75 % 이상일 때 적합하다.

로푸리놀 (C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N<sub>4</sub>O) 약 20 μg을 함유하는 액이 되도록 시험액을 넣어 정확하게 V' mL로 하여 검액으로 한다. 따로 알로푸리놀표준품 약 20 mg을 정밀하게 달아 시험액을 넣어 정확하게 100 mL로 하고 이 액 10 mL를 정확하게 취하여 시험액을 넣어 정확하게 100 mL로 하여 표준액으로 한다. 검액 및 표준액을 가지고 자외가시부흡광도측정법에 따라 시험액을 대조로 하여 250 nm 부근의 흡수극대 파장에서의 흡광도 A<sub>T</sub> 및 A<sub>S</sub>를 측정한다. 이 약의 45 분간의 용출률이 75 % 이상일 때 적합하다.

$$\text{알로푸리놀 (C}_5\text{H}_4\text{N}_4\text{O)의 표시량에 대한 용출률 (\%)} \\ = W_s \times (A_T / A_S) \times (V' / V) \times (1 / C) \times 90$$

W<sub>s</sub> : 알로푸리놀표준품의 양 (mg)

C : 1 정 중 알로푸리놀 (C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N<sub>4</sub>O)의 표시량 (mg)

**제제균일성시험** (생략)

**정 량 법** 이 약 20 정 이상을 가지고 그 질량을 정밀하게 달아 가루로 한다. 알로푸리놀 (C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N<sub>4</sub>O) 약 50 mg에 해당하는 양을 정밀하게 달아 0.1 mol/L 수산화나트륨액 10 mL를 넣고 진탕기를 써서 10 분간 흔들어서 섞고 물을 넣어 정확하게 50 mL로 한다 (이후의 조작은 빨리 한다). 이 액을 여과하여 처음 여액 10 mL는 버리고 다음 여액 4 mL를 정확하게 취하여 내부표준액 2.0 mL를 넣고 이동상을 넣어 정확하게 200 mL로 하여 검액으로 한다. 따로 105 °C에서 5 시간 감압건조한 알로푸리놀표준품 약 50 mg을 정밀하게 달아 0.1 mol/L 수산화나트륨액 10 mL를 넣고 진탕기를 써서 10 분간 흔들어서 섞고 물을 넣어 정확하게 50 mL로 한다. 이 액 4 mL를 정확하게 취하여 내부표준액 2.0 mL를 넣고 이동상을 넣어 정확하게 200 mL로 하여 표준액으로 한다 (쓸 때 만든다). 검액 및 표준액 15 μL씩을 가지고 다음 조건으로 액체크로마토그래프법에 따라 시험하여 내부표준물질의 피크면적에 대한 알로푸리놀의 피크면적비 Q<sub>T</sub> 및 Q<sub>S</sub>를 구한다.

$$\text{알로푸리놀 (C}_5\text{H}_4\text{N}_4\text{O)의 양 (mg)} \\ = \frac{\text{알로푸리놀표준품의 양 (mg)} \times \frac{Q_T}{Q_S}}$$

(이하 생략)

**저 장 법** (생략)

**제제균일성시험** (현행과 같음)

**정 량 법** 이 약 20 정 이상을 가지고 그 질량을 정밀하게 달아 가루로 한다. 알로푸리놀 (C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N<sub>4</sub>O) 약 50 mg에 해당하는 양을 정밀하게 달아 0.1 mol/L 수산화나트륨시액 10 mL를 넣고 진탕기를 써서 10 분간 흔들어서 섞고 물을 넣어 정확하게 50 mL로 한다 (이후의 조작은 빨리 한다). 이 액을 여과하여 처음 여액 10 mL는 버리고 다음 여액 4 mL를 정확하게 취하여 내부표준액 2.0 mL를 넣고 이동상을 넣어 정확하게 200 mL로 하여 검액으로 한다. 따로 105 °C에서 5 시간 감압건조한 알로푸리놀표준품 약 50 mg을 정밀하게 달아 0.1 mol/L 수산화나트륨시액 10 mL를 넣고 진탕기를 써서 10 분간 흔들어서 섞고 물을 넣어 정확하게 50 mL로 한다. 이 액 4 mL를 정확하게 취하여 내부표준액 2.0 mL를 넣고 이동상을 넣어 정확하게 200 mL로 하여 표준액으로 한다 (쓸 때 만든다). 검액 및 표준액 15 μL씩을 가지고 다음 조건으로 액체크로마토그래프법에 따라 시험하여 내부표준물질의 피크면적에 대한 알로푸리놀의 피크면적비 Q<sub>T</sub> 및 Q<sub>S</sub>를 구한다.

$$\text{알로푸리놀 (C}_5\text{H}_4\text{N}_4\text{O)의 양 (mg)} \\ = \frac{\text{알로푸리놀표준품의 양 (mg)} \times (Q_T / Q_S)}$$

(현행과 같음)

**저 장 법** (현행과 같음)

현 행	개 정 안
-----	-------

**주사용 테이코플라닌**  
Teicoplanin for Injection

**주사용 테이코플라닌**  
Teicoplanin for Injection

(생 략)

(현행과 같음)

**제 법** 이 약은 테이코플라닌을 가지고 주사제의 제법에 따라 만든다.

**제 법** 이 약은 「테이코플라닌」을 가지고 주사제의 제법에 따라 만든다.

**성 상** (생 략)

**성 상** (현행과 같음)

**확인시험** (생 략)

**확인시험** (현행과 같음)

**pH** (생 략)

**pH** (현행과 같음)

**수 분** 2.5 % 이하 (0.5 g, 용량적정법, 직접적정)

**수 분** 2.5 % 이하 (0.5 g, 용량적정법, 직접적정).

**무균시험** 시험할 때 적합하여야 한다.

**무균시험** 시험할 때 적합하다.

**엔도톡신** (생 략)

**엔도톡신** (현행과 같음)

**불용성이물시험** 시험할 때 적합하여야 한다.

**불용성이물시험** 시험할 때 적합하다.

**주사제의 불용성미립자시험** 시험할 때 적합하여야 한다.

**주사제의 불용성미립자시험** 시험할 때 적합하다.

**제제균일성시험** 시험할 때 적합하여야 한다.

**제제균일성시험** 시험할 때 적합하다.

**정 량 법** 원통평판법

**정 량 법** 원통평판법 (1) 시험용균 *Bacillus subtilis*

<위치이동>

ATCC 6633을 시험용균으로 한다.

(1) 배지 중층용 및 기층용한천배지 항생물질의 미생물학적 역가시험법 가) (2) (가) ③④의 배지를 쓴다.

(2) 배지 중층용 및 기층용한천배지 항생물질의 미생물학적 역가시험법 가) (2) (가) ①④의 배지를 쓴다.

(2) 시험용균 *Bacillus subtilis* ATCC 6633을 시험용균으로 한다.

<위치이동>

(3) 이 약의 표시역가에 따라 약 20 mg (역가)을 정밀하게 달아 pH 7.4 인산염완충액을 넣어 녹여 적당한 농도의 용액을 만든 다음 이 용액 적당량을 정확하게 취하여 pH 7.4 인산염완충액으로 1 mL 중 20.0 및 5.0  $\mu$ g (역가)이 함유되도록 희석하여 고농도검액 및 저농도검액으로 한다. 따로 테이코플라닌표준품 약 20 mg (역가)을 정밀하게 달아 pH 7.4 인산염완충액을 넣어 녹여 적당한 농도의 표준액원액을 만든다. 정량할 때 표준액원액 적당량을 정확하게 취하여 pH 7.4 인산염완충액으로 1 mL 중 20.0 및 5.0  $\mu$ g (역가)이 함유되도록 희석하여 고농도표준액 및 저농도표준액으로 한다. 이 액들을 가지고 항생물질의 미생물학적 역가시험법 가) (8)에 따라 시험한다.

(3) 표준액 테이코플라닌표준품 약 50 mg (역가)를 정밀하게 달아 인산염완충액(pH 6.0)에 녹이고 정확하게 50 mL로 하여 표준원액으로 한다. 표준원액은 5  $^{\circ}$ C 이하에 저장하며 14 일 이내에 쓴다. 정량할 때 표준원액 적당량을 정확하게 취하여 인산염완충액 (pH 6.0)을 넣고 1 mL 중에 160  $\mu$ g (역가) 및 40  $\mu$ g (역가)를 함유하도록 희석하여 각각 고농도표준액 및 저농도표준액으로 한다.

<신 설>

(4) 검액 이 약의 약 50 mg (역가)를 정밀하게 달아 인산염완충액(pH 6.0)에 녹여 정확하게 50 mL로 한다. 이 액 적당량을 정확하게 취하여 인산염완충액(pH 6.0)을 넣고 1 mL 중에 160  $\mu$ g (역가) 및 40  $\mu$ g (역가)를 함유하도록 희석하여 각각 고농도검액 및 저농도검액으로 한다. 이들 액을 가지고 항생물질의 미생물학적 역가시험법 가) (8)에 따라 시험한다.

**저 장 법** (생 략)

**저 장 법** (현행과 같음)

## 현행

## 개정안

플로로글루시놀수화물  
Phloroglucinol dihydrate

플로로글루시놀수화물  
Phloroglucinol dihydrate

(생략)

(현행과 같음)

**성상** 이 약은 흰색의 가루이다.

**성상** 이 약은 흰색의 가루이다.

이 약은 에탄올(99.5) 또는 에탄올(95)에 잘 녹고, 물에 조금 녹으며, 디클로로메탄에는 거의 녹지 않는다.

이 약은 에탄올(95)에 잘 녹고, 물에 조금 녹으며, 디클로로메탄에는 거의 녹지 않는다.

**확인시험** 1) (생략)

**확인시험** 1) (현행과 같음)

2) 이 약 약 200 mg을 정확하게 달아 메탄올을 넣어 10 mL로 하여 검액으로 한다. 따로 플로로글루시놀표준품 200 mg을 정확하게 달아 메탄올을 넣어 10 mL로 하여 표준액으로 한다. 검액 및 표준액 10  $\mu$ L씩을 가지고 박층크로마토그래프용실리카겔(형광제첨가)을 써서 만든 박층판에 점적하고 아세트산에틸·헥산·무수포름산혼합액(125 : 75 : 4)을 전개용매로 하여 박층판의 2/3 이상 전개한 다음 박층판을 바람에 말린다. 여기에 자외선(주파장 254 nm)을 쬐일 때 검액에서 얻은 주반점의  $R_f$  값과 반점의 위치 및 크기는 표준액에서 얻은 주반점의  $R_f$  값과 반점의 위치 및 크기와 같다.

2) 이 약 0.20 g을 메탄올을 넣어 녹여 10 mL로 하여 검액으로 한다. 따로 플로로글루시놀표준품 0.10 g을 메탄올을 넣어 녹여 5 mL로 하여 표준액으로 한다. 검액 및 표준액 10  $\mu$ L씩을 가지고 박층크로마토그래프용실리카겔(형광제첨가)을 써서 만든 박층판에 점적하고 아세트산에틸·헥산·무수포름산혼합액(125 : 75 : 4)을 전개용매로 하여 박층판의 2/3 이상 전개한 다음 박층판을 바람에 말린다. 여기에 자외선(주파장 254 nm)을 쬐일 때 검액에서 얻은 주반점의  $R_f$  값과 반점의 위치 및 크기는 표준액에서 얻은 주반점의  $R_f$  값과 반점의 위치 및 크기와 같다.

**pH** (생략)

**pH** (현행과 같음)

**순도시험** 1) **용해상태** 이 약 2.5 g을 에탄올(95)에 녹여 25 mL로 한 액은 투명하고 비교액보다 진하지 않다.  
○ 비교액 엽화코발트(II)육수화물의 색 비교원액 1.0 mL, 엽화철(III)육수화물의 색 비교원액 2.4 mL 및 황산구리(II)오수화물의 색의 비교원액 0.4 mL의 혼합액에 10 g/L 엽산을 넣어 10 mL로 한다. 이 액 12.5 mL를 취해 10 g/L 엽산을 넣어 100 mL로 한다.

**순도시험** 1) **용해상태** 이 약 2.5 g을 에탄올(95)에 녹여 25 mL로 한 액은 맑고 비교액보다 진하지 않다.  
○ 비교액 색의 비교액 G 12.5 mL에 희석시킨 엽산(1 → 40)을 넣어 100 mL로 한다.

2) **엽화물** (생략)

2) **엽화물** (현행과 같음)

3) **황산염** (생략)

3) **황산염** (현행과 같음)

4) **중금속** (생략)

4) **중금속** (현행과 같음)

5) **유연물질** 이 약 약 50 mg을 정확하게 달아 희석액을 넣어 10 mL로 하여 검액으로 한다. (이하 생략)

5) **유연물질** 이 약 50 mg에 희석액을 넣어 녹여 정확하게 10 mL로 하여 검액으로 한다. (현행과 같음)

**조작조건**

**조작조건**

검출기 : (생략)

검출기 : (현행과 같음)

칼럼 : (생략)

칼럼 : (현행과 같음)

이동상 : (생략)

이동상 : (현행과 같음)

이동상 A : (생략)

이동상 A : (현행과 같음)

이동상 B : 아세토니트릴

이동상 B : 아세토니트릴

(표생략)

(현행과 같음)

유량 : (생략)

유량 : (현행과 같음)

현 행	개 정 안
<p>시스템적합성</p> <p>시스템의 성능 : <u>플로로글루시놀유연물질 I 표준품, 레소르시놀 및 플로로글루시놀유연물질 II 표준품을 각각 6 mg씩 달아 희석액에 녹여 10 mL로 하고 검액 2 mL를 넣은 다음 희석액을 넣어 20 mL로 한다. 이 액 1 mL를 정확하게 취하여 희석액을 넣어 50 mL로 하여 시스템적합성용액으로 한다. 시스템적합성용액 10 μL을 가지고 위의 조건으로 조작할 때 <u>플로로글루시놀유연물질 I 과 플로로글루시놀유연물질 II 피크간의 분리도는 2.5 이상이며, 플로로글루시놀유연물질 II 와 레소르시놀의 피크간의 분리도는 4.0 이상이다.</u></u></p> <p><b>건조감량</b> 20.0 ~ 23.0 % (<u>1g, 105 °C</u>).</p> <p><b>강열잔분</b> (생 략)</p> <p><b>정 량 법</b> 이 약 약 0.6 g을 <u>정확하게 달아 물 50 mL에 녹인다. 이 액을 1 mol/L 수산화나트륨으로 적정한다</u> (적정종말점검출법의 전위차적정법).</p> <p>1 mol/L 수산화나트륨 1 mL = 63.05 mg C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>O<sub>3</sub></p> <p><b>저 장 법</b> (생 략)</p>	<p>시스템적합성</p> <p>시스템의 성능 : <u>피로갈롤, 레소르시놀 및 플로로글루시놀을 각각 6 mg씩 달아 희석액에 녹여 10 mL로 하고 검액 2 mL를 넣은 다음 희석액을 넣어 20 mL로 한다. 이 액 1 mL를 정확하게 취하여 희석액을 넣어 50 mL로 하여 시스템적합성용액으로 한다. 시스템적합성용액 10 μL을 가지고 위의 조건으로 조작할 때 <u>피로갈롤과 플로로글루시드 피크간의 분리도는 2.5 이상이며, 플로로글루시드와 레소르시놀의 피크간의 분리도는 4.0 이상이다.</u></u></p> <p><b>건조감량</b> 20.0 ~ 23.0 % (<u>1g, 105 °C, 항량</u>).</p> <p><b>강열잔분</b> (현행과 같음)</p> <p><b>정 량 법</b> 이 약 약 0.6 g을 <u>정밀하게 달아 물 50 mL에 녹인 다음 1 mol/L 수산화나트륨으로 적정한다</u> (적정종말점검출법의 전위차적정법). <u>같은 방법으로 공시험을 하여 보정한다.</u></p> <p>1 mol/L 수산화나트륨 1 mL = 63.05 mg C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>O<sub>3</sub></p> <p><b>저 장 법</b> (현행과 같음)</p>

**플로로글루시놀 정**  
**Phloroglucinol Tablets**

(생 략)

**제 법** 이 약은 플로로글루시놀수화물을 가지고 정제의 제법에 따라 만든다.

**확인시험** 1) 이 약의 표시량에 따라 플로로글루시놀수화물로서 약 80 mg에 해당하는 양을 달아 메탄올 8 mL에 녹여 검액으로 한다. 따로 플로로글루시놀표준품 약 80 mg을 메탄올에 녹여 8 mL로 한 액을 표준액으로 한다. 이들 액을 가지고 박층크로마토그래프법에 따라 시험한다. 검액 및 표준액 10 μL씩을 박층크로마토그래프용실리카겔(형광제 첨가)을 써서 만든 박층판에 점적한다. 다음에 톨루엔·아세트산에틸·아세트산(100)혼합액(5 : 4 : 1)을 전개용매로 하여 약 15 cm 전개한 다음 박층판을 바람에 말린다. 여기에 자외선(주파장 254 nm)을 쬐일 때 검액 및 표준액에서 얻은 반점의 R<sub>f</sub> 값은 같다.

2) (생 략)

**붕해시험** 이 약을 가지고 붕해시험법에 따라 시험한다. (다만, 설하정의 경우 영국약전 용해정 항의 붕해시험법

**플로로글루시놀 정**  
**Phloroglucinol Tablets**

(현행과 같음)

**제 법** 이 약은 「플로로글루시놀수화물」을 가지고 정제의 제법에 따라 만든다.

**확인시험** 1) 이 약의 표시량에 따라 플로로글루시놀수화물로서 80 mg에 해당하는 양을 달아 메탄올 8 mL에 녹여 검액으로 한다. 따로 플로로글루시놀표준품 80 mg을 메탄올에 녹여 8 mL로 한 액을 표준액으로 한다. 이들 액을 가지고 박층크로마토그래프법에 따라 시험한다. 검액 및 표준액 10 μL씩을 박층크로마토그래프용실리카겔(형광제 첨가)을 써서 만든 박층판에 점적한다. 다음에 톨루엔·아세트산에틸·아세트산(100)혼합액(5 : 4 : 1)을 전개용매로 하여 약 15 cm 전개한 다음 박층판을 바람에 말린다. 여기에 자외선(주파장 254 nm)을 쬐일 때 검액 및 표준액에서 얻은 반점의 R<sub>f</sub> 값은 같다.

2) (현행과 같음)

**붕해시험** 시험할 때 적합하다. 다만 설하투여하는 제제의 시험시간은 2 분간으로 하며 보조판은 쓰지 않는다.

현 행	개 정 안
-----	-------

에 따라 시험한다.)

**제제균일성시험** 시험할 때 적합하여야 한다.

**정 량 법** 이 약 20 정 이상을 가지고 그 질량을 정밀하게 달아 가루로 한다. 플로로글루시놀수화물 (C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>O<sub>3</sub> · 2H<sub>2</sub>O) 약 20 mg에 해당하는 양을 정밀하게 달아 메탄올을 넣어 100 mL로 한다. 이 액 2.0 mL를 정확하게 취하여 메탄올을 넣어 200 mL로 하여 검액으로 한다. 따로 플로로글루시놀표준품을 105 ℃에서 2 시간 건조한 다음 약 20 mg을 정밀하게 달아 이하 검액과 같이 조작하여 표준액으로 한다. 검액 및 표준액을 가지고 메탄올을 대조로 하여 자외가시부흡광도측정법에 따라 시험하여 파장 267 nm에서의 흡광도 A<sub>T</sub> 및 A<sub>S</sub>를 측정한다.

플로로글루시놀수화물(C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>O<sub>3</sub> · 2H<sub>2</sub>O)의 양(mg)

$$= \text{플로로글루시놀표준품의 양 (mg)} \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{162.14}{126.11}$$

**저 장 법** (생 략)

**플루코나졸 캡슐**

**Fluconazole Capsules**

(생 략)

**제 법** 이 약은 플루코나졸을 가지고 캡슐제의 제법에 따라 만든다.

**확인시험** 이 약의 내용물을 표시량에 따라 플루코나졸로서 약 50 mg에 해당하는 양을 달아 메탄올 5 mL를 넣어 녹여 원심분리 한 다음 위의 맑은 액을 검액으로 한다. 따로 플루코나졸표준품 약 50 mg을 달아 메탄올 5 mL에 녹여 표준액으로 한다. 이들 액을 가지고 박층크로마토그래프법에 따라 시험한다. 검액 및 표준액 10 μL씩을 박층크로마토그래프용실리카겔 (형광제 첨가)을 써서 만든 박층판에 점적한다. 다음에 디클로로메탄 · 메탄올 · 암모니아혼합액 (80 : 20 : 1)을 전개용매로 하여 전개한 다음 박층판을 바람에 말린다. 다시 아세트산에틸 · 이소프로판올 · 암모니아혼합액 (72 : 28 : 1)을 전개용매로 하여 전개하고 박층판을 바람에 말린다. 여기에 헥사염화백금(IV)산 · 요오드화칼륨시액을 고르게 뿌리고 자외선 (주파장 254 nm)을 쬐일 때 검액 및 표준액에서 얻은 반점의 R<sub>f</sub> 값은 같다.

**제제균일성시험** 시험할 때 적합하여야 한다.

**제제균일성시험** 시험할 때 적합하다.

**정 량 법** 이 약 20 정 이상을 가지고 그 질량을 정밀하게 달아 가루로 한다. 플로로글루시놀수화물 (C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>O<sub>3</sub> · 2H<sub>2</sub>O) 약 20 mg에 해당하는 양을 정밀하게 달아 메탄올을 넣어 정확하게 100 mL로 한다. 이 액 2 mL를 정확하게 취하여 메탄올을 넣어 정확하게 200 mL로 하여 검액으로 한다. 따로 플로로글루시놀표준품을 105 ℃에서 2 시간 건조한 다음 약 20 mg을 정밀하게 달아 이하 검액과 같이 조작하여 표준액으로 한다. 검액 및 표준액을 가지고 메탄올을 대조로 하여 자외가시부흡광도측정법에 따라 시험하여 파장 267 nm에서의 흡광도 A<sub>T</sub> 및 A<sub>S</sub>를 측정한다.

플로로글루시놀수화물 (C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>O<sub>3</sub> · 2H<sub>2</sub>O)의 양 (mg)

$$= \text{플로로글루시놀표준품의 양 (mg)} \times \frac{A_T}{A_S} \times 1.286$$

**저 장 법** (현행과 같음)

**플루코나졸 캡슐**

**Fluconazole Capsules**

(현행과 같음)

**제 법** 이 약은 「플루코나졸」을 가지고 캡슐제의 제법에 따라 만든다.

**확인시험** 이 약의 내용물을 표시량에 따라 플루코나졸로서 50 mg에 해당하는 양을 달아 메탄올 5 mL를 넣어 녹여 원심분리 한 다음 위의 맑은 액을 검액으로 한다. 따로 플루코나졸표준품 50 mg을 달아 메탄올 5 mL에 녹여 표준액으로 한다. 이들 액을 가지고 박층크로마토그래프법에 따라 시험한다. 검액 및 표준액 10 μL씩을 박층크로마토그래프용실리카겔(형광제 첨가)을 써서 만든 박층판에 점적한다. 다음에 디클로로메탄 · 메탄올 · 암모니아혼합액(80 : 20 : 1)을 전개용매로 하여 전개한 다음 박층판을 바람에 말린다. 다시 아세트산에틸 · 이소프로판올 · 암모니아혼합액(72 : 28 : 1)을 전개용매로 하여 전개하고 박층판을 바람에 말린다. 여기에 헥사염화백금(IV)산 · 요오드화칼륨시액을 고르게 뿌리고 자외선 (주파장 254 nm)을 쬐일 때 검액 및 표준액에서 얻은 반점의 R<sub>f</sub> 값은 같다.

**제제균일성시험** 시험할 때 적합하다.

현 행	개 정 안
-----	-------

**용출시험** 이 약 1 정을 취하여 0.1 mol/L 염산 500 mL를 써서 싱커를 사용하여 용출시험법 제 2 법 에 따라 매분 100 회전으로 시험한다. 용출시험 시작 30 분 후에 용출액 20 mL를 취하여 여과한 다음 처음 여액 1 mL는 버리고 다음 여액을 검액으로 한다. 따로 플루코나졸표준품 약 40 mg을 정밀히 달아 250 mL 용량플라스크에 넣고 0.1 mol/L 염산을 넣어 250 mL로 하여 표준액으로 한다. 검액 및 표준액을 가지고 자외가시부흡광도측정법에 따라 시험하여 파장 261 nm에서의 흡광도  $A_T$  및  $A_S$  를 측정한다. 이 약의 30 분간의 용출률이 80 % 이상일 때 적합하다.

플루코나졸 ( $C_{13}H_{12}F_2N_6$ )의 표시량에 대한 용출률 (%)

$$= W_s \times \frac{A_T}{A_s} \times \frac{1}{C} \times 200$$

$W_s$  : 플루코나졸 표준품의 양 (mg)

$C$  : 1 캡슐 중 플루코나졸 ( $C_{13}H_{12}F_2N_6$ )의 표시량 (mg)

**정 량 법** 이 약 20 캡슐 이상을 가지고 그 내용물의 질량을 정밀하게 단다. 플루코나졸 ( $C_{13}H_{12}F_2N_6$ ) 약 50 mg에 해당하는 양을 정밀하게 달아 이동상을 넣어 100 mL로 하여 여과한다. 여액 10.0 mL를 취하여 이동상을 넣어 100 mL로 하여 여과한다. 여액 10.0 mL를 취하여 이동상을 넣어 100 mL로 하여 검액으로 한다. 따로 플루코나졸표준품 약 50 mg을 정밀하게 달아 이동상을 넣어 녹여 100 mL로 한 다음 이 액 10.0 mL를 취하여 이동상을 넣어 100 mL로 하여 표준액으로 한다. 검액 및 표준액 각 50  $\mu$ L씩을 가지고 다음 조건으로 액체크로마토그래프법에 따라 시험하여 각 액의 플루코나졸의 피크면적  $A_T$  및  $A_S$ 를 구한다.

플루코나졸 ( $C_{13}H_{12}F_2N_6$ )의 양 (mg)

$$= \frac{\text{플루코나졸표준품의 양 (mg)} \times \frac{A_T}{A_S}}$$

**조작조건**

검출기 : (생 략)

칼 럼 : (생 략)

이동상 : 물 · 메탄올혼합액 (75 : 25)

유 량 : (생 략)

<신 설>

**용출시험** 이 약 1 정을 취하여 0.1 mol/L 염산 500 mL를 써서 싱커를 사용하여 용출시험법 제 2 법 에 따라 조작하여 매분 100 회전으로 시험한다. 용출시험 시작 30 분 후에 용출액 20 mL를 취하여 여과한 다음 처음 여액 1 mL는 버리고 다음 여액을 검액으로 한다. 따로 플루코나졸표준품 약 40 mg을 정밀하게 달아 0.1 mol/L 염산을 넣어 정확하게 250 mL로 하여 표준액으로 한다. 검액 및 표준액을 가지고 자외가시부흡광도측정법에 따라 시험하여 파장 261 nm에서의 흡광도  $A_T$  및  $A_S$  를 측정한다. 이 약의 30 분간의 용출률이 80 % 이상일 때 적합하다.

플루코나졸 ( $C_{13}H_{12}F_2N_6$ )의 표시량에 대한 용출률 (%)

$$= W_s \times (A_T / A_s) \times (1 / C) \times 200$$

$W_s$  : 플루코나졸 표준품의 양 (mg)

$C$  : 1 캡슐 중 플루코나졸 ( $C_{13}H_{12}F_2N_6$ )의 표시량 (mg)

**정 량 법** 이 약 20 캡슐 이상을 가지고 그 내용물의 질량을 정밀하게 단다. 플루코나졸 ( $C_{13}H_{12}F_2N_6$ ) 약 50 mg에 해당하는 양을 정밀하게 달아 이동상을 넣어 정확하게 100 mL로 하여 여과한다. 여액 10 mL를 정확하게 취하여 이동상을 넣어 정확하게 100 mL로 하여 검액으로 한다. 따로 플루코나졸표준품 약 50 mg을 정밀하게 달아 이동상을 넣어 녹여 정확하게 100 mL로 한 다음 이 액 10 mL를 정확하게 취하여 이동상을 넣어 정확하게 100 mL로 하여 표준액으로 한다. 검액 및 표준액 각 50  $\mu$ L씩을 정확하게 취하여 다음 조건으로 액체크로마토그래프법에 따라 시험하여 각 액의 플루코나졸의 피크면적  $A_T$  및  $A_S$ 를 구한다.

플루코나졸 ( $C_{13}H_{12}F_2N_6$ )의 양 (mg)

$$= \frac{\text{플루코나졸표준품의 양 (mg)} \times (A_T / A_s)}$$

**조작조건**

검출기 : (현행과 같음)

칼 럼 : (현행과 같음)

이동상 : 물 · 메탄올혼합액(3 : 1)

유 량 : (현행과 같음)

시스템적합성

시스템의 성능 : 표준액 50  $\mu$ L를 가지고 위의 조건으로 조작할 때 플루코나졸의 피크의 이론단수 3000 이상이다.

시스템의 재현성 : 표준액 50  $\mu$ L씩을 가지고 위의 조건으로 시험을 6 회 반복할 때 플루코나졸의 피크면적의 상

현 행	개 정 안
-----	-------

대표준편차는 2.0 % 이하이다.

저 장 법 (생 략)

저 장 법 (현행과 같음)

**히알루론산나트륨**  
**Sodium Hyaluronate**

**히알루론산나트륨**  
**Sodium Hyaluronate**

(생 략)

(현행과 같음)

**성 상** 이 약은 흰색의 가루, 알갱이 또는 섬유상의 덩어리이다.  
이 약은 물에 조금 녹으며 에탄올(95)에 거의 녹지 않는다.  
이 약은 흡습성이다.

**성 상** 이 약은 흰색의 가루, 알갱이 또는 섬유상의 덩어리이다.  
이 약은 물에 조금 녹으며 에탄올(99.5) 및 아세톤에 거의 녹지 않는다.  
이 약은 흡습성이다.

**확인시험** (생 략)

**확인시험** (현행과 같음)

**pH** (생 략)

**pH** (현행과 같음)

**극한점도** 이 약은 흡습성이 매우 크므로 질량을 다는 동안 습기를 피한다. 이 약 0.200 g ( $m_{0p}$ ) (이 값은 단지 표시값으로서 검액 (1)의 초기 점도를 측정할 다음 조정하여야 함)을 정확하게 달아 4 °C의 완충액 50.0 g ( $m_{0s}$ )을 넣어 4 °C에서 24 시간 동안 흔들어서 섞는다. 이 액 5.00 g ( $m_{1p}$ )을 정밀하게 달아 25 °C에서 완충액 100.0 g ( $m_{1s}$ )을 넣어 20 분간 흔들어서 섞은 다음 유리여과기로 여과한다. 처음 여액 10 mL는 버리고 다음 여액을 검액 (1) (농도  $C_1$ )로 한다. 검액 (1) 30.0 g ( $m_{2p}$ )을 정밀하게 달아 25 °C에서 완충액 10.0 g ( $m_{2s}$ )을 넣어 20 분간 흔들어서 섞은 다음 유리여과기로 여과한다. 처음 여액 10 mL를 버리고 나머지 여액을 검액 (2) (농도  $C_2$ )로 한다. 검액 (1) 20.0 g ( $m_{3p}$ )을 취하여 25 °C에서 완충액 20.0 g ( $m_{3s}$ )을 넣어 20 분간 흔들어서 섞은 다음 유리여과기로 여과한다. 처음 여액 10 mL는 버리고 다음 여액을 검액 (3) (농도  $C_3$ )으로 한다. 검액 (1) 10.0 g ( $m_{4p}$ )을 취하여 25 °C에서 완충액 30.0 g ( $m_{4s}$ )을 넣어 20 분간 흔들어서 섞은 다음 유리여과기로 여과한다. 처음 여액 10 mL는 버리고 다음 여액을 검액 (4) (농도  $C_4$ )로 한다. 검액 (1), 검액 (2), 검액 (3), 검액 (4) 및 완충액을 가지고 25.00 ± 0.03 °C에서 흘러내리는 시간을 측정하여 각각  $t_1, t_2, t_3, t_4$  및  $t_0$ 로 한다. 같은 모세관 점도계 (점도계 정수 0.005 mm<sup>2</sup>/s<sup>2</sup>, 운동점도범위 1 ~ 5 mm<sup>2</sup>/s<sup>2</sup>, 구 C 아래 관의 안지름 0.53 mm, 구 B의 용적 5.6 mL, 관 2의 안지름 2.8 ~ 3.2 mm)를 써서 모든 액의 구 B의 위 표선에서 아래 표선까지 흘러내리는 시간을

**극한점도** 이 약은 흡습성이 매우 크므로 질량을 다는 동안 습기를 피한다. 이 약 0.200 g ( $m_{0p}$ ) (이 값은 단지 표시값으로서 검액 (1)의 초기 점도를 측정할 다음 조정하여야 함)을 정확하게 달아 4 °C의 완충액 50.0 g ( $m_{0s}$ )을 넣어 4 °C에서 24 시간 동안 흔들어서 섞는다. 이 액 5.00 g ( $m_{1p}$ )을 정밀하게 달아 25 °C에서 완충액 100.0 g ( $m_{1s}$ )을 넣어 20 분간 흔들어서 섞은 다음 유리여과기로 여과한다. 처음 여액 10 mL는 버리고 다음 여액을 검액 (1) (농도  $C_1$ )로 한다. 검액 (1) 30.0 g ( $m_{2p}$ )을 정밀하게 달아 25 °C에서 완충액 10.0 g ( $m_{2s}$ )을 넣어 20 분간 흔들어서 섞은 다음 유리여과기로 여과한다. 처음 여액 10 mL를 버리고 나머지 여액을 검액 (2) (농도  $C_2$ )로 한다. 검액 (1) 20.0 g ( $m_{3p}$ )을 취하여 25 °C에서 완충액 20.0 g ( $m_{3s}$ )을 넣어 20 분간 흔들어서 섞은 다음 유리여과기로 여과한다. 처음 여액 10 mL는 버리고 다음 여액을 검액 (3) (농도  $C_3$ )으로 한다. 검액 (1) 10.0 g ( $m_{4p}$ )을 취하여 25 °C에서 완충액 30.0 g ( $m_{4s}$ )을 넣어 20 분간 흔들어서 섞은 다음 유리여과기로 여과한다. 처음 여액 10 mL는 버리고 다음 여액을 검액 (4) (농도  $C_4$ )로 한다. 검액 (1), 검액 (2), 검액 (3), 검액 (4) 및 완충액을 가지고 25.00 ± 0.03 °C에서 흘러내리는 시간을 측정하여 각각  $t_1, t_2, t_3, t_4$  및  $t_0$ 로 한다. 같은 모세관 점도계 (점도계 정수 0.005 mm<sup>2</sup>/s<sup>2</sup>, 운동점도범위 1 ~ 5 mm<sup>2</sup>/s<sup>2</sup>, 구 C 아래 관의 안지름 0.53 mm, 구 B의 용적 5.6 mL, 관 2의 안지름 2.8 ~ 3.2 mm)를 써서 모든 액의 구 B의 위 표선에서 아래 표선까지 흘러내리는 시간을

현 행	개 정 안
-----	-------

3 회 측정한다. 각 측정값이 평균값에서 0.35 %를 벗어나고 흘러내리는 시간  $t_i$ 이  $t_0$ 의 1.6 배 이상이고  $t_0$ 의 1.8 배 이하이면 이 시험은 무효이다. 이러한 경우는  $m_{0p}$  값을 조정하여 다시 시험한다.

상대점도의 계산 : 히알루론산나트륨과 용제의 밀도는 거의 같기 때문에 상대점도 ( $\eta_{ri}$ ) ( $\eta_{r1}$ ,  $\eta_{r2}$ ,  $\eta_{r3}$  및  $\eta_{r4}$ ) 는 각각 각 검액이 흘러내리는 시간  $t_i$  ( $t_1, t_2, t_3, t_4$ )의 용매가 흘러내리는 시간  $t_0$ 에 대한 비로부터 계산한다.

$$\eta_{ri} = \frac{t_i - \frac{B}{t_i^2}}{t_0 - \frac{B}{t_0^2}}$$

$B$  : 모세관의 운동에너지 보정인자 (30800 s<sup>3</sup>)

농도의 계산 : 검액 (1) 중 히알루론산나트륨의 농도

$C_1$  (kg/m<sup>3</sup>)의 계산

$$C_1 = m_{0p} \times \frac{x}{100} \times \frac{100-h}{100} \times \frac{1}{m_{0p} + m_{0s}} \times \frac{m_{1p}}{m_{1p} + m_{1s}} \times \rho_{25}$$

$x$  : 정량법의 검액에서 얻은 히알루론산나트륨의 함량 (%)

$h$  : 건조감량 (%)

$\rho_{25}$  : 1005 kg/m<sup>3</sup> (25℃에서의 검액의 밀도)

기타 농도의 계산

$$C_2 = C_1 \times \frac{m_{2p}}{m_{2p} + m_{2s}}$$

$$C_3 = C_1 \times \frac{m_{3p}}{m_{3p} + m_{3s}}$$

$$C_4 = C_1 \times \frac{m_{4p}}{m_{4p} + m_{4s}}$$

극한점도의 계산 : 극한점도 [ $\eta$ ] (m<sup>3</sup>/kg)는 다음의 Martin 식을 이용하여 최소자승회귀분석을 실시하고 절편 값의 엔티로그로부터 구한다.

$$\log \{(\eta_r - 1)/C\} = \log [\eta] + k[\eta]c$$

○ 완충액 (생략)

3 회 측정한다. 각 측정값이 평균값에서 0.35 %를 벗어나고 흘러내리는 시간  $t_i$ 이  $t_0$ 의 1.6 배 이상이고  $t_0$ 의 1.8 배 이하이면 이 시험은 무효이다. 이러한 경우는  $m_{0p}$  값을 조정하여 다시 시험한다.

상대점도의 계산 : 히알루론산나트륨과 용제의 밀도는 거의 같기 때문에 상대점도 ( $\eta_{ri}$ ) ( $\eta_{r1}$ ,  $\eta_{r2}$ ,  $\eta_{r3}$  및  $\eta_{r4}$ ) 는 각각 각 검액이 흘러내리는 시간  $t_i$  ( $t_1, t_2, t_3, t_4$ )의 용매가 흘러내리는 시간  $t_0$ 에 대한 비로부터 계산한다.

$$\eta_{ri} = [t_i - (B / t_i^2)] / [t_0 - (B / t_0^2)]$$

$B$  : 모세관의 운동에너지 보정인자 (30800 s<sup>3</sup>)

농도의 계산 : 검액 (1) 중 히알루론산나트륨의 농도

$C_1$  (kg/m<sup>3</sup>)의 계산

$$C_1 = m_{0p} \times (x / 100) \times [(100 - h) / 100] \times [1 / (m_{0p} + m_{0s})] \times [m_{1p} / (m_{1p} + m_{1s})] \times \rho_{25}$$

$x$  : 정량법의 검액에서 얻은 히알루론산나트륨의 함량 (%)

$h$  : 건조감량 (%)

$\rho_{25}$  : 1005 kg/m<sup>3</sup> (25℃에서의 검액의 밀도)

기타 농도의 계산

$$C_2 = C_1 \times [m_{2p} / (m_{2p} + m_{2s})]$$

$$C_3 = C_1 \times [m_{3p} / (m_{3p} + m_{3s})]$$

$$C_4 = C_1 \times [m_{4p} / (m_{4p} + m_{4s})]$$

극한점도의 계산 : 극한점도 [ $\eta$ ] (m<sup>3</sup>/kg)는 다음의 Martin 식을 이용하여 최소자승회귀분석을 실시하고 절편 값의 엔티로그로부터 구한다.

$$\log \{(\eta_r - 1)/C\} = \log [\eta] + k[\eta]c$$

○ 완충액 (현행과 같음)

## 현행

## 개정안

## 순도시험 1) 용해상태 (생략)

## 2) 염화물 (생략)

3) **중금속** 이 약 1.0 g을 100 mL 연소플라스크에 넣고 질산·황산혼합액(5 : 4)을 검체가 충분히 적셔질 때까지 넣고 가만히 가열한다. 이 조작을 질산·황산혼합액(5 : 4) 18 mL를 쓸 때까지 반복한다. 액이 검정색으로 변화할 때까지 가만히 끓인다. 식힌 다음 질산 2 mL를 넣고 액이 검정색으로 변화할 때까지 다시 가열한다. 이 조작을 반복하여 액이 검정색으로 변하지 않게 된 다음 진한 흰색 연기가 나올 때까지 세게 가열한다. 식힌 다음 물 5 mL를 넣고 진한 흰색 연기가 나올 때까지 가만히 끓이고 다시 액량이 2 ~ 3 mL가 될 때까지 가열한다. 식힌 다음 물 5 mL를 넣었을 때 액이 아직도 노란색을 띠는 강과산화수소 1 mL를 넣고 액량이 2 ~ 3 mL가 될 때까지 가열한다. 식힌 다음 물 2 ~ 3 mL를 넣어 희석시킨 액을 네슬러관에 넣고 물을 넣어 25 mL로 하여 검액으로 한다. 따로, 납표준액 2.0 mL를 100 mL 연소플라스크에 넣고 질산·황산혼합액(5 : 4) 18 mL를 넣어 다시 검액의 조제에 쓴 같은 양의 질산을 넣고 진한 흰색 연기가 나올 때까지 가열한다. 식힌 다음 물 10 mL를 넣고 검액의 조제에 강과산화수소를 쓴 경우에는 그것과 같은 양을 넣고 이하 검액의 조제와 같은 방법으로 조작하여 비교액으로 한다. 검액 및 비교액에 암모니아수(28)를 넣어 액의 pH를 3.0 ~ 4.0으로 맞추고 물을 넣어 40 mL로 한다. 각각에 티오아세타미드시액 1.2 mL, pH 3.5 아세트산염완충액 2 mL 및 물을 넣어 50 mL로 하고 5분간 방치한 다음 흰색 배경을 써서 위에서 관찰하여 액의 색을 비교한다. 검액이 나타내는 색은 비교액이 나타내는 색보다 진하지 않다 (20 ppm 이하). 다만, 비경구용 제제의 제조에 쓰이는 경우 10 ppm 이하이다. 이때 검액은 이 약 1.0 g을 사용하고 납표준액은 1.0 mL을 써서 위와 동일하게 시험한다.

4) **철** 이 약을 가지고 건조물로서 0.25 g에 해당하는 양을 정밀하게 달아 질산 1 mL를 넣어 수욕에서 가열하여 녹이고 식힌 다음 물을 넣어 정확하게 10 mL로 하여 검액으로 한다. 따로 검액과 같은 방법으로 녹여 식힌 액에 철표준액 1.0 mL 및 2.0 mL를 각각 넣고 물을 넣어 10 mL 씩으로 하여 표준액 (1) 및 (2)로 한다. 검액, 표준액 (1) 및 (2)를 가지고 다음 조건으로 원자흡광광도법의 표준첨가법에 따라 시험한다 (80 ppm 이하).

사용기체 : 용해아세틸렌 - 공기

램프 : 철중공음극램프

파장 : 248.3 nm

5) **황산화글리코사미노글리칸** 이 약이 수탐의 빗에서

## 순도시험 1) 용해상태 (현행과 같음)

## 2) 염화물 (현행과 같음)

3) **중금속** 이 약 1.0 g을 달아 제2법에 따라 조작하여 시험한다. 비교액에는 납표준액 2 mL를 넣는다(20 ppm 이하)

4) **철** 이 약을 가지고 건조물로서 0.25 g을 달아 질산 1 mL를 넣어 수욕에서 가열하여 녹이고 식힌 다음 물을 넣어 정확하게 10 mL로 하여 검액으로 한다. 따로 검액과 같은 방법으로 녹여 식힌 액에 철표준액 1.0 mL 및 2.0 mL를 각각 넣고 물을 넣어 10 mL 씩으로 하여 표준액 (1) 및 (2)로 한다. 검액, 표준액 (1) 및 (2)를 가지고 다음 조건으로 원자흡광광도법의 표준첨가법에 따라 시험한다 (80 ppm 이하).

사용기체 : 아세틸렌 - 공기

램프 : 철중공음극램프

파장 : 248.3 nm

현 행	개 정 안
-----	-------

추출된 경우 다음 시험에 적합하다. 이 약을 가지고 건조물로서 50.0 mg에 해당하는 양을 달아 길이 150 mm이고 안지름 16 mm인 시험관에 넣고 과염소산 1.0 mL를 넣어 녹여 검액으로 한다. 황산나트륨십수화물 0.149 g에 물을 넣어 녹여 100.0 mL로 하고 이 액 10.0 mL를 취하여 물을 넣어 100.0 mL로 한다. 이 액 1.0 mL를 시험관에 넣어 90 ~ 95 °C에서 증발건조하고 잔류물을 과염소산 1.0 mL에 녹여 표준액으로 한다. 각 액이 들어 있는 시험관을 유리솜으로 막고 180 °C에서 약 12 시간 가열하여 맑고 투명한 액을 만든 다음 실온으로 식힌다. 각 시험관에 3.33 w/v% 염화바륨용액 3.0 mL를 넣어 뚜껑을 닫고 세계 혼든 다음 30 분간 방치한다. 각 액을 가지고 물을 대조로 하여 자외가시부흡광도측정법에 따라 파장 660 nm에서 흡광도를 측정할 때 검액의 흡광도는 표준액의 흡광도보다 크지 않다.

**6) 핵산 (생 략)**

**7) 단백질** 이 약을 가지고 건조물로서 약 0.1 g에 해당하는 양을 정밀하게 달아 물에 녹여 정확하게 10 mL로 하여 검액 (1)로 한다. 검액 (1) 및 물을 같은 용량비로 섞어 검액 (2)로 한다. 소혈청알부민 50 mg을 정밀하게 달아 물에 녹여 정확하게 100 mL로 하고 이 액 1.0, 3.0, 5.0, 7.0 및 10.0 mL를 정확하게 취하여 물을 넣어 각각 100 mL로 하여 표준액으로 한다. 물(공시험액), 검액 (1), 검액 (2) 및 표준액 2.5 mL씩을 취하여 시험관에 넣고 새로 만든 타르타르산제이구리시액 2.5 mL씩을 넣어 10 분간 섞은 다음 각 액에 쓸 때 만든 물·인몰리브덴팅스텐산시액혼합액(1 : 1) 0.5 mL씩을 넣어 30 분 방치한다. 이들 액을 가지고 자외가시부흡광도측정법에 따라 파장 750 nm에서 공시험액을 대조로 하여 흡광도를 측정하고 표준액의 흡광도를 가지고 작성한 검량선으로부터 검액의 단백질함량을 구한다 (0.3 % 이하. 주사용일 때는 0.1 % 이하).

- 건조감량** (생 략)
- 무균시험** (생 략)
- 엔도톡신** (생 략)
- 미생물한도** (생 략)
- 정 량 법** (본문 생략)

히알루론산나트륨 [(C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>NNaO<sub>11</sub>)<sub>n</sub>]의 양 (%)

$$= \frac{C_g}{C_s} \times Z \times \frac{100}{100-h} \times \frac{401.3}{194.1}$$

**5) 황산화글리코사미노글리칸** 이 약이 수탕의 벗에서 추출된 경우 다음 시험에 적합하다. 이 약을 가지고 건조물로서 50.0 mg에 해당하는 양을 달아 길이 150 mm이고 안지름 16 mm인 시험관에 넣고 과염소산 1.0 mL를 넣어 녹여 검액으로 한다. 황산나트륨십수화물 0.149 g에 물을 넣어 녹여 정확하게 100 mL로 하고 이 액 10 mL를 정확하게 취하여 물을 넣어 정확하게 100 mL로 한다. 이 액 1 mL를 정확하게 시험관에 넣어 90 ~ 95 °C에서 증발건조하고 잔류물을 과염소산 1.0 mL에 녹여 표준액으로 한다. 각 액이 들어 있는 시험관을 유리솜으로 막고 180 °C에서 약 12 시간 가열하여 맑고 투명한 액을 만든 다음 실온으로 식힌다. 각 시험관에 3.33 w/v% 염화바륨용액 3.0 mL를 넣어 뚜껑을 닫고 세계 혼든 다음 30 분간 방치한다. 각 액을 가지고 물을 대조로 하여 자외가시부흡광도측정법에 따라 파장 660 nm에서 흡광도를 측정할 때 검액의 흡광도는 표준액의 흡광도보다 크지 않다.

**6) 핵산 (현행과 같음)**

**7) 단백질** 이 약을 가지고 건조물로서 약 0.1 g에 해당하는 양을 정밀하게 달아 물에 녹여 정확하게 10 mL로 하여 검액 (1)로 한다. 검액 (1) 및 물을 같은 용량비로 섞어 검액 (2)로 한다. 소혈청알부민 50 mg을 정밀하게 달아 물에 녹여 정확하게 100 mL로 하고 이 액 1.0, 3.0, 5.0, 7.0 및 10.0 mL를 정확하게 취하여 물을 넣어 각각 100 mL로 하여 표준액으로 한다. 물(공시험액), 검액 (1), 검액 (2) 및 표준액 2.5 mL씩을 취하여 시험관에 넣고 새로 만든 타르타르산구리시액 2.5 mL씩을 넣어 10 분간 섞은 다음 각 액에 쓸 때 만든 물·인몰리브덴팅스텐산시액혼합액(1 : 1) 0.5 mL씩을 넣어 30 분 방치한다. 이들 액을 가지고 자외가시부흡광도측정법에 따라 파장 750 nm에서 공시험액을 대조로 하여 흡광도를 측정하고 표준액의 흡광도를 가지고 작성한 검량선으로부터 검액의 단백질함량을 구한다 (0.3 % 이하. 주사용일 때는 0.1 % 이하).

- 건조감량** (현행과 같음)
- 무균시험** (현행과 같음)
- 엔도톡신** (현행과 같음)
- 미생물한도** (현행과 같음)
- 정 량 법** (현행과 같음)

히알루론산나트륨 [(C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>NNaO<sub>11</sub>)<sub>n</sub>]의 양 (%)

$$= \frac{(C_g / C_s) \times Z \times [100 / (100 - h)]}{\times (401.3 / 194.1)}$$

현행

개정안

(이하 생략)

저장법 (생략)

(현행과 같음)

저장법 (현행과 같음)

## 「대한민국약전」 일반시험법 개정(안) - 의견수렴용

일반시험법 중 1. 감마선측정법, 57. 점안제의 불용성미립자시험법, 63. 주사제의 불용성미립자시험법 및 82. 표준품표준품, 시약·시액, 용량분석용표준액, 표준액, 색의 비교액, 과장 및 투과율보정용 광학필터, 계량기·용기, 멸균법 및 무균조작법 중 색의 비교시험에 대한 개정안을 다음과 같이 제안합니다.

현 행	개 정 안
-----	-------

### 1. 감마선측정법

감마선 측정법은 방사성핵종이 방출하는 방사선 중 감마선 및 X선을 측정하는 방법이다. 이 방법에는 감마선스펙트로미터에 의한 스펙트럼측정법, 감마선스펙트로미터에 의한 정량법, 신틸레이션계수기에 의한 정량법 및 전리함에 의한 정량법이 있다.

감마선측정법에 의한 정량은 따로 규정이 없는 한 감마선스펙트로미터에 의한 정량법, 신틸레이션계수기에 의한 정량법 또는 전리함에 의한 정량법에 따라 시험한다. 감마선스펙트로미터는 핵종의 확인, 이핵종(異核種)의 검출 및 이들의 정량에 쓰이며, 신틸레이션 계수기 또는 전리함은 핵종이 한정되어 미지의 이핵종이 의약품각조에서 규정하는 양 이하일 경우의 정량에 쓴다.

#### 1) 감마선스펙트로미터에 의한 스펙트럼측정법

이 방법에 의한 핵종의 확인, 이핵종의 검출은 감마선스펙트로미터를 써서 검체로부터 방출되는 감마선 스펙트럼을 측정하고, 필요하면 일정시간 경과 후 같은 조건에서 다시 한번 감마선 스펙트럼을 측정하여 그것들을 비교하여 시험한다.

**조 작 법** 따로 규정이 없는 한 다음 방법에 따른다.

미리 핵종이 확인되어 있는 감마선표준선원을 감마선검출체로부터 일정한 거리에 두고 감마선스펙트럼을 측정한다. 광전효과에 의한 스펙트럼피크(이하 「피크」라 한다)와 감마선 에너지의 관계를 저에너지로부터 고에너지까지 적당한 간격으로 구하여 스펙트로미터의 에너지교정곡선을 작성한다.

적당량의 검체로부터 감마선스펙트럼을 측정하고, 스펙

### 1. 감마선측정법

감마선 측정법은 방사성핵종이 방출하는 방사선 중 감마선 및 X선을 측정하는 방법이다. 이 방법에는 감마선스펙트로미터에 의한 스펙트럼측정법, 신틸레이션계수기에 의한 정량법, 감마선스펙트로미터에 의한 정량법, 신틸레이션계수기에 의한 정량법 및 전리함에 의한 정량 방법이 있다.

감마선측정법에 의한 정량은 따로 규정이 없는 한 감마선스펙트로미터에 의한 정량법, 신틸레이션계수기에 의한 정량법 또는 전리함에 의한 정량법에 따라 시험한다. 감마선스펙트로미터는 핵종의 확인, 이핵종(異核種)의 검출 및 이들의 정량에 쓰며, 신틸레이션 계수기 또는 전리함은 핵종이 한정되어 미지의 이핵종이 의약품각조에서 규정하는 양 이하일 경우의 정량에 쓴다.

#### 1) 감마선스펙트로미터에 의한 스펙트럼측정법

이 방법에 의한 핵종의 확인, 이핵종의 검출은 감마선스펙트로미터를 써서 검체로부터 방출되는 감마선 스펙트럼을 측정하고, 필요하면 일정시간 경과 후 같은 조건에서 다시 한번 감마선 스펙트럼을 측정하여 그것들을 비교하여 시험한다.

**조 작 법** 따로 규정이 없는 한 다음 방법에 따른다.

미리 핵종이 확인되어 있는 감마선표준선원을 감마선검출체로부터 일정한 거리에 두고 감마선스펙트럼을 측정한다. 광전효과에 의한 스펙트럼피크(이하 「피크」라 한다)와 감마선 에너지의 관계를 저에너지로부터 고에너지까지 적당한 간격으로 구하여 스펙트로미터의 에너지교정곡선을 작성한다.

적당량의 검체로부터 감마선스펙트럼을 측정하고, 스펙

## 현 행

트럼 중에 나타난 피크의 에너지를 에너지교정곡선으로부터 구하여 해당 핵종을 결정한다. 얻어진 감마선스펙트럼만으로 확인이 곤란한 경우에는 일정시간 경과 후 동일한 조건에서 같은 검체의 감마선스펙트럼을 다시 한번 더 측정하여 감마선스펙트럼의 주목하는 피크의 에너지 및 피크영역의 계수율의 시간경과에 따른 변화의 비율로부터 해당 핵종의 감마선의 에너지와 반감기를 산출하여 해당 핵종을 결정한다.

### <신설>

## 2) 감마선스펙트로미터에 의한 정량법

이 방법에 의한 정량은 검체 및 표준품으로부터 방출되는 대표적인 감마선 피크 영역의 계수율을 산출하는 것에 따라 행한다.

**조 작 법** 따로 규정이 없는 한 다음 방법에 따른다.

### 가) 검체와 동일핵종의 표준품을 쓰는 경우

검체 및 표준품의 일정량을 정밀하게 달아 필요하면 각각에 용매를 넣어 희석하여 검액 및 표준액으로 한다. 검액 및 표준액 동량을 같은 재질, 같은 형상의 측정용기

## 개 정 안

트럼 중에 나타난 피크의 에너지를 에너지교정곡선으로부터 구하여 해당 핵종을 결정한다. 얻어진 감마선스펙트럼만으로 확인이 곤란한 경우에는 일정시간 경과 후 동일한 조건에서 같은 검체의 감마선스펙트럼을 다시 한번 더 측정하여 감마선스펙트럼의 주목하는 피크의 에너지 및 피크영역의 계수율의 시간경과에 따른 변화의 비율로부터 해당 핵종의 감마선의 에너지와 반감기를 산출하여 해당 핵종을 결정한다.

## 2) 신틸레이션 계수기에 의한 스펙트럼측정법

이 방법에 의한 핵종의 확인 및 이핵종의 검출은 스펙트럼 측정 기능이 있는 신틸레이션 계수기로 가능하고, 반도체계수기에 비하여 분해능이 떨어지지만 핵종의 종류가 많지 않고 예측 가능할 경우 사용할 수 있다. 신틸레이션 계수기를 써서 검체로부터 방출되는 감마선 스펙트럼을 측정하고, 필요하면 일정시간 경과 후 같은 조건에서 다시 한번 감마선 스펙트럼을 측정하여 그것들을 비교하여 시험한다.

**조 작 법** 따로 규정이 없는 한 다음 방법에 따른다.

미리 핵종이 확인되어 있는 감마선표준선원을 신틸레이션 검출기에 넣고 감마선스펙트럼을 측정한다. 광전효과에 의한 스펙트럼피크(이하 「피크」라 한다)와 감마선 에너지의 관계를 저에너지로부터 고에너지까지 적당한 간격으로 구하여 신틸레이션 계수기의 에너지교정곡선을 작성한다.

적당량의 검체로부터 감마선 스펙트럼을 측정하고, 스펙트럼 중에 나타난 피크의 에너지를 에너지교정곡선으로부터 구하여 해당 핵종을 결정한다. 얻어진 감마선 스펙트럼만으로 확인이 곤란한 경우에는 일정시간 경과 후 동일한 조건에서 같은 검체의 감마선 스펙트럼을 다시 한번 더 측정하여 감마선 스펙트럼의 주목하는 피크의 에너지 및 피크영역의 계수율의 시간경과에 따른 변화의 비율로부터 해당 핵종의 감마선의 에너지와 반감기를 산출하여 해당 핵종을 결정한다.

## 3) 감마선스펙트로미터에 의한 정량법

이 방법에 의한 정량은 검체 및 표준품으로부터 방출되는 대표적인 감마선 피크 영역의 계수율을 산출하는 것에 따라 행한다.

**조 작 법** 따로 규정이 없는 한 다음 방법에 따른다.

### 가) 검체와 동일핵종의 표준품을 쓰는 경우

검체 및 표준품의 일정량을 정밀하게 달아 필요하면 각각에 용매를 넣어 희석하여 검액 및 표준액으로 한다. 검액 및 표준액 동량을 같은 재질, 같은 형상의 측정용기

**현 행**

에 넣어 감마선 검출체로부터 일정한 거리에 두고 감마선스펙트럼을 측정한다. 감마선스펙트로미터에 의한 스펙트럼측정법에 따라 감마선스펙트럼을 측정하고, 스펙트럼 피크영역의 계수율을 산출하여 다음 식에 따라 검체 일정량중의 방사능을 구한다.

$$\text{검체일정량중의방사능} = S \times \frac{A}{A'} \times \frac{D}{D'} \times G$$

- S : 표준품 일정량 중의 방사능
- A : 검액의 동일피크영역의 계수율
- A' : 표준액의 동일피크영역의 계수율
- D : 검액의 희석배수
- D' : 표준액의 희석배수
- G : 검액과 표준액의 위치상의 기하학적 조건 등의 보정항

다만, 가능한 한 G = 1 로 한다.

**나) 검체와 다른 핵종의 표준품을 쓰는 경우**

방사능이 정확하게 정량된 표준선원에 대하여 감마선스펙트로미터에 의한 스펙트럼측정법에 따라 감마선스펙트럼을 측정한다. 표준선원의 형상, 감마선 검출체까지의 거리등을 고려하여 스펙트럼 피크영역의 검출효율을 적절한 감마선의 에너지 범위에서 산출하여 피크계수효율 곡선을 작성한다. 검체 일정량을 정밀하게 달아 필요하면 용매를 넣어 희석하여 검액으로 한다. 검액을 적합한 측정용기에 넣고 표준선원과 동일한 측정조건으로 감마선스펙트럼을 측정한다. 측정된 스펙트럼상의 주목하는 감마선의 피크영역의 계수율을 산출하여 다음 식에 따라 검체 일정량중의 방사능을 구한다.

$$\text{검체일정량중의방사능} = \frac{N_x}{F_x} \times \frac{1}{R} \times D \times R$$

- N<sub>x</sub> : 검액의 피크영역의 계수율
- F<sub>x</sub> : 피크계수효율곡선으로부터 구한 에너지 검출 효율
- R : 피크 에너지의 감마선 방출률
- D : 검액의 희석배수
- G : 검액과 표준선원의 위치상의 기하학적 조건 등의 보정항

다만, 가능한 한 G = 1로 한다.

또한 이핵종의 방사능도 같은 방법으로 구한다.

**개 정 안**

에 넣어 감마선 검출체로부터 일정한 거리에 두고 감마선스펙트럼을 측정한다. 감마선스펙트로미터에 의한 스펙트럼측정법에 따라 감마선스펙트럼을 측정하고, 스펙트럼 피크영역의 계수율을 산출하여 다음 식에 따라 검체 일정량중의 방사능을 구한다.

$$\text{검체일정량중의방사능} = S \times \frac{A}{A'} \times \frac{D}{D'} \times G$$

- S : 표준품 일정량 중의 방사능
- A : 검액의 동일피크영역의 계수율
- A' : 표준액의 동일피크영역의 계수율
- D : 검액의 희석배수
- D' : 표준액의 희석배수
- G : 검액과 표준액의 위치상의 기하학적 조건 등의 보정항

다만, 가능한 한 G = 1 로 한다.

**나) 검체와 다른 핵종의 표준품을 쓰는 경우**

방사능이 정확하게 정량된 표준선원에 대하여 감마선스펙트로미터에 의한 스펙트럼측정법에 따라 감마선스펙트럼을 측정한다. 표준선원의 형상, 감마선 검출체까지의 거리등을 고려하여 스펙트럼 피크영역의 검출효율을 적절한 감마선의 에너지 범위에서 산출하여 피크계수효율 곡선을 작성한다. 검체 일정량을 정밀하게 달아 필요하면 용매를 넣어 희석하여 검액으로 한다. 검액을 적합한 측정용기에 넣고 표준선원과 동일한 측정조건으로 감마선스펙트럼을 측정한다. 측정된 스펙트럼상의 주목하는 감마선의 피크영역의 계수율을 산출하여 다음 식에 따라 검체 일정량중의 방사능을 구한다.

$$\text{검체일정량중의방사능} = \frac{N_x}{F_x} \times \frac{1}{R} \times D \times R$$

- N<sub>x</sub> : 검액의 피크영역의 계수율
- F<sub>x</sub> : 피크계수효율곡선으로부터 구한 에너지 검출 효율
- R : 피크 에너지의 감마선 방출률
- D : 검액의 희석배수
- G : 검액과 표준선원의 위치상의 기하학적 조건 등의 보정항

다만, 가능한 한 G = 1로 한다.

또한 이핵종의 방사능도 같은 방법으로 구한다.

<b>현 행</b>	<b>개 정 안</b>
------------	--------------

**3) 신틸레이션 계수기에 의한 정량법**

이 방법에 의한 정량은 신틸레이션 계수기를 써서 검체 및 표준품으로부터 방출되는 감마선을 동일조건으로 계수하여 그것들을 비교하여 시험한다.

**조 작 법** 따로 규정이 없는 한 표준품은 검체와 동일핵종을 쓰고 다음 방법에 따른다.

검체 및 표준품의 일정량을 정밀하게 달아 필요하면 그 각각에 용매를 넣어 희석하여 검액 및 표준액으로 한다. 검액 및 표준액의 동일 용량을 같은 재질, 같은 형상의 측정용기에 넣어 각각의 방사능을 신틸레이션 계수기를 써서 동일한 조건에서 계수하고 다음 식에 따라 검체 일정량 중의 방사능을 구한다.

$$\text{검체일정량 중의 방사능} = S \times \frac{A}{A'} \times \frac{D}{D'} \times G$$

- S : 표준품 일정량 중의 방사능
- A : 검액의 계수율
- A' : 표준액의 계수율
- D : 검액의 희석배수
- D' : 표준액의 희석배수
- G : 검액과 표준액의 위치상의 기하학적 조건 등의 보정항

다만, 가능한 한 G = 1 로 한다.

**4) 전리함에 의한 정량법**

이 방법에 의한 정량은 전리함을 써서 검체 및 표준품으로부터 방출되는 감마선에 대해서 동일한 조건에서 전리전류 또는 환산된 지시치(이하 「전리전류치」라고 말한다)를 측정하고, 그것들을 비교하여 시험한다.

**조 작 법** 따로 규정이 없는 한 다음 방법에 따른다.

**가) 검체와 동일핵종의 표준품을 쓰는 경우**

검체 및 방사능을 알고 있는 표준품 일정량을 정밀하게 달아 필요하면 그 각각에 용매를 넣어 희석하여 검액 및 표준액으로 한다. 검액 및 표준액의 동량을 같은 재질 및 같은 형상의 측정용기에 넣어 전리함 내의 일정한 위치에 두고 각각의 전리전류치를 측정하여 다음 식에 따라 검체 일정량 중의 방사능을 구한다.

$$\text{검체일정량 중의 방사능} = S \times \frac{I}{I'} \times \frac{D}{D'} \times G$$

**4) 신틸레이션 계수기에 의한 정량법**

이 방법에 의한 정량은 신틸레이션 계수기를 써서 검체 및 표준품으로부터 방출되는 감마선을 동일조건으로 계수하여 그것들을 비교하여 시험한다.

**조 작 법** 따로 규정이 없는 한 표준품은 검체와 동일핵종을 쓰고 다음 방법에 따른다.

검체 및 표준품의 일정량을 정밀하게 달아 필요하면 그 각각에 용매를 넣어 희석하여 검액 및 표준액으로 한다. 검액 및 표준액의 동일 용량을 같은 재질, 같은 형상의 측정용기에 넣어 각각의 방사능을 신틸레이션 계수기를 써서 동일한 조건에서 계수하고 다음 식에 따라 검체 일정량 중의 방사능을 구한다.

$$\text{검체일정량 중의 방사능} = S \times \frac{A}{A'} \times \frac{D}{D'} \times G$$

- S : 표준품 일정량 중의 방사능
- A : 검액의 계수율
- A' : 표준액의 계수율
- D : 검액의 희석배수
- D' : 표준액의 희석배수
- G : 검액과 표준액의 위치상의 기하학적 조건 등의 보정항

다만, 가능한 한 G = 1 로 한다.

**5) 전리함에 의한 정량법**

이 방법에 의한 정량은 전리함을 써서 검체 및 표준품으로부터 방출되는 감마선에 대해서 동일한 조건에서 전리전류 또는 환산된 지시치(이하 「전리전류치」라고 말한다)를 측정하고, 그것들을 비교하여 시험한다.

**조 작 법** 따로 규정이 없는 한 다음 방법에 따른다.

**가) 검체와 동일핵종의 표준품을 쓰는 경우**

검체 및 방사능을 알고 있는 표준품 일정량을 정밀하게 달아 필요하면 그 각각에 용매를 넣어 희석하여 검액 및 표준액으로 한다. 검액 및 표준액의 동량을 같은 재질 및 같은 형상의 측정용기에 넣어 전리함 내의 일정한 위치에 두고 각각의 전리전류치를 측정하여 다음 식에 따라 검체 일정량 중의 방사능을 구한다.

$$\text{검체일정량 중의 방사능} = S \times \frac{I}{I'} \times \frac{D}{D'} \times G$$

현 행	개 정 안
<p>S : 표준품 일정량 중의 방사능                      I : 검액의 전리전류치                      I' : 표준액의 전리전류치                      D : 검액의 희석배수                      D' : 표준액의 희석배수                      G : 검액과 표준액의 위치상의 기하학적 조건 등의 보정항</p> <p>다만, 가능한 한 <math>G = 1</math> 로 한다.</p> <p><b>나) 검체와 다른 핵종의 표준품을 쓰는 경우</b>                      검체와 동일핵종의 입수가 곤란한 경우에는 정확한 방법에 따라 교정된 전리함을 써서 미리 방사능을 정확하게 알고 있는 표준품을 사용하여 전리전류치와 방사능의 관계를 정하고 이것과 동일조건으로 검체를 측정하고 비교하여 시험한다.                      검체의 일정량을 정밀하게 달아 필요하면 용매를 넣어 희석하여 검액으로 한다. 전리함내에서 표준품을 측정했을때와 동일한 측정조건으로 전리전류치를 측정하고 다음 식에 따라 검체의 일정량 중의 방사능을 구한다.</p> <p style="text-align: center;"><math>\text{검체일정량중의 방사능} = I \times K \times D \times G</math></p> <p>I : 검액의 전리전류치                      K : 전리전류치로부터 방사능으로 환산하는 정수                      D : 검액의 희석배수                      G : 검액과 표준액의 위치상의 기하학적 조건 등의 보정항                      다만, 가능한 한 <math>G = 1</math> 로 한다.</p> <p><b>다) 검체 중에 두 종류의 핵종이 포함되는 경우이면서 검체와 다른 핵종의 표준품을 쓰는 경우</b>                      검체와 동일핵종의 입수가 곤란한 경우에는 정확한 방법으로 교정된 전리함을 써서 미리 방사능을 정확히 알고 있는 표준품을 사용하여 특정한 두께(1 ~ 5mm)의 납용기를 써서 측정한 경우와 이 납용기를 쓰지 않고서 측정한 경우 전리전류치와 방사능의 관계를 정한다. 이것과 동일조건에서 검체를 측정하고 비교하여 두 핵종의 방사능을 측정한다.                      검체 일정량을 정밀하게 달아 필요하면 표준액과 같은 용매를 넣어 희석하여 검액으로 한다. 교정에 사용했던 표준액과 동량의 검액을 같은 재질 및 같은 형상의 측정용기에 넣어 전리함 내에서 표준품을 측정하였을 때와 동일한 측정조건으로 전리전류치를 측정하고 다음 식에 따라 검체 일정량중의 방사능을 구한다.</p>	<p>S : 표준품 일정량 중의 방사능                      I : 검액의 전리전류치                      I' : 표준액의 전리전류치                      D : 검액의 희석배수                      D' : 표준액의 희석배수                      G : 검액과 표준액의 위치상의 기하학적 조건 등의 보정항</p> <p>다만, 가능한 한 <math>G = 1</math> 로 한다.</p> <p><b>나) 검체와 다른 핵종의 표준품을 쓰는 경우</b>                      검체와 동일핵종의 입수가 곤란한 경우에는 정확한 방법에 따라 교정된 전리함을 써서 미리 방사능을 정확하게 알고 있는 표준품을 사용하여 전리전류치와 방사능의 관계를 정하고 이것과 동일조건으로 검체를 측정하고 비교하여 시험한다.                      검체의 일정량을 정밀하게 달아 필요하면 용매를 넣어 희석하여 검액으로 한다. 전리함내에서 표준품을 측정했을때와 동일한 측정조건으로 전리전류치를 측정하고 다음 식에 따라 검체의 일정량 중의 방사능을 구한다.</p> <p style="text-align: center;"><math>\text{검체일정량중의 방사능} = I \times K \times D \times G</math></p> <p>I : 검액의 전리전류치                      K : 전리전류치로부터 방사능으로 환산하는 정수                      D : 검액의 희석배수                      G : 검액과 표준액의 위치상의 기하학적 조건 등의 보정항                      다만, 가능한 한 <math>G = 1</math> 로 한다.</p> <p><b>다) 검체 중에 두 종류의 핵종이 포함되는 경우이면서 검체와 다른 핵종의 표준품을 쓰는 경우</b>                      검체와 동일핵종의 입수가 곤란한 경우에는 정확한 방법으로 교정된 전리함을 써서 미리 방사능을 정확히 알고 있는 표준품을 사용하여 특정한 두께(1 ~ 5mm)의 납용기를 써서 측정한 경우와 이 납용기를 쓰지 않고서 측정한 경우 전리전류치와 방사능의 관계를 정한다. 이것과 동일조건에서 검체를 측정하고 비교하여 두 핵종의 방사능을 측정한다.                      검체 일정량을 정밀하게 달아 필요하면 표준액과 같은 용매를 넣어 희석하여 검액으로 한다. 교정에 사용했던 표준액과 동량의 검액을 같은 재질 및 같은 형상의 측정용기에 넣어 전리함 내에서 표준품을 측정하였을 때와 동일한 측정조건으로 전리전류치를 측정하고 다음 식에 따라 검체 일정량중의 방사능을 구한다.</p>

현 행	개 정 안
$\text{검체일정량 중의핵종 A의방사능} = \frac{\beta I - I'}{\beta - \alpha} \times K_A \times D$	$\text{검체일정량 중의핵종 A의방사능} = \frac{\beta I - I'}{\beta - \alpha} \times K_A \times D$
$\text{검체일정량 중의핵종 B의방사능} = \frac{I' - \alpha I}{\beta - \alpha} \times K_B \times D$	$\text{검체일정량 중의핵종 B의방사능} = \frac{I' - \alpha I}{\beta - \alpha} \times K_B \times D$
<p>I : 납용기를 쓰지 않고 측정하였을 때의 전리전류치                      I' : 납용기를 써서 측정하였을 때의 전리전류치                      K<sub>A</sub> : 핵종 A의 전리전류치로부터 방사능으로 환산하는 정수                      K<sub>B</sub> : 핵종 B의 전리전류치로부터 방사능으로 환산하는 정수                      α : 핵종 A를 납용기를 써서 측정하였을 때의 전리전류치의 감쇠율                      β : 핵종 B를 납용기를 써서 측정하였을 때의 전리전류치의 감쇠율                      D : 검액의 희석배수</p>	<p>I : 납용기를 쓰지 않고 측정하였을 때의 전리전류치                      I' : 납용기를 써서 측정하였을 때의 전리전류치                      K<sub>A</sub> : 핵종 A의 전리전류치로부터 방사능으로 환산하는 정수                      K<sub>B</sub> : 핵종 B의 전리전류치로부터 방사능으로 환산하는 정수                      α : 핵종 A를 납용기를 써서 측정하였을 때의 전리전류치의 감쇠율                      β : 핵종 B를 납용기를 써서 측정하였을 때의 전리전류치의 감쇠율                      D : 검액의 희석배수</p>

**57. 점안제의 불용성미립자시험법**

**57. 점안제의 불용성미립자시험법**

점안제의 불용성미립자시험법은 점안제 중 불용성미립자의 크기 및 그 수의 한도시험이다.

**장 치** 측정장치에는 현미경, 불용성미립자포집용여과기 및 측정용멤브레인필터를 쓴다.

**1) 현미경** 현미경은 대물측미계로 검정한 점안측미계, 가동스태이지 및 조명장치를 구비하고 배율은 100 배로 조정한다.

**2) 불용성미립자포집용여과기** 불용성미립자포집용여과기는 유리 또는 시험에 지장을 주지 않는 재질로 만든 필터홀더와 클립으로 되어 있고 지름 25 mm 또는 13 mm의 측정용멤브레인필터를 달아 감압하여 쓸 수 있는 여과기이다.

**3) 측정용멤브레인필터** 측정용멤브레인필터는 흰색, 지름 25 mm 또는 13 mm, 공경 10 μm 이하, 한면에 약 3 mm의 격자가 있으며 예비시험을 할 때 필터 위에 25 μm 이상의 미립자가 없는 것을 쓴다. 필요하면 미립자시험용수로 씻는다.

**시 약** 미립자시험용수 : 쓸 때, 공경 0.45 μm 이하의 멤브레인필터를 사용하여 여과하여 만든 물로, 10 μm 이상의 불용성미립자가 100 mL 당 10 개 이하이다.

**조 작 법** 1) 수성점안제 조작은 먼지가 적은 깨끗한 설

비 불용성 미립자란 출처가 다양하고 공기 방울이 아니면 쉽게 움직이는 외래의 물질로 양이 적고 조성이 불균일하여 화학 분석으로 정량할 수 없는 것을 말한다. 용액상의 점안제는 근본적으로 육안으로 관찰되는 입자가 있어서는 안 된다. 이 시험법은 특정한 크기 범위의 외래 입자수를 셀 목적으로 실시하는 물리적 시험법이다.

각조에 따로 규정이 없는 한 용액상의 모든 점안제는 이 시험법에서 설정한 미립자 한도 규정의 대상이 된다. 더 높은 한도가 적절할 때는 각조에 기준을 설정할 수 있다. 점안제가 현탁액, 유탁액 또는 겔일 때는 이 규정을 적용하지 않는다. 용액상 점안제의 불용성 미립자 측정을 위한 광차폐입자계수법 (제1법)과 현미경입자계수법 (제2법)의 조작법은 주사제의 불용성미립자시험법과 같다. 이 시험은 두 가지의 시험법으로 실시한다. 용액상 점안제는 먼저 제1법으로 시험한다. 만일 규정된 한도에 적합하지 않은 때는 제2법으로 시험하여 그 한도 규정에 적합하여야 한다. 기술적인 이유 때문에 용액상 점안제를 제1법으로 시험할 수 없을 때는 제2법만으로 시험할 수 있다. 제1법으로 용액상 점안제를 시험할 수 없거나 또는 그 결과가 무효일 때는 그 증거 자료를 문서화할 필요가 있다.

대부분의 미립자는 제1법만으로 한도 규정에 적합할 것

현행

개정안

비 또는 장치 안에서 조심하여 한다. 필터홀더에 측정용 멤브레인필터를 붙여 클립으로 고정하고 필터홀더의 안쪽을 미립자시험용수로 씻은 다음 미립자시험용수 200 mL를 1 분간 20 ~ 30 mL의 속도로 흡인여과한다. 멤브레인필터 위에 물이 없어질 때까지 흡인하고 멤브레인필터를 떼어 밑이 평평한 페트리접시에 넣고 뚜껑을 비스듬히 하여 50 ℃ 이하에서 충분히 건조한다. 건조한 다음 페트리접시를 현미경의 스테이지 위에 놓고 조명장치로 비추어 멤브레인필터의 격자를 가동스테이지의 좌표축에 맞추고 불용성미립자가 잘 보이도록 조절한다. 다음 가동스테이지를 이동시키면서 유효여과면 위의 150 μm 이상의 미립자수를 측정하고 그 개수가 1 개 이하인 것을 확인한다. 미립자의 크기는 최장경으로 한다. 다음에 다른 측정용멤브레인필터를 필터홀더에 붙여 클립으로 고정하고 필터홀더의 안쪽을 미립자시험용수 수 mL로 적신다. 검체는 용기의 바깥쪽을 깨끗이 씻고 수회 가만히 거꾸로 하여 흔들어 섞은 다음 조심하여 개봉하고 노출부분의 바깥을 씻은 다음 미리 미립자시험용수로 잘 씻은 메스실린더에 넣는다. 이 조작을 반복하여 검액 25 mL를 만든다. 이것을 필터홀더의 안벽을 따라 천천히 주입하고 항상 필터 위에 검체가 남아있도록 천천히 흡인한다. 점조한 검체는 미리 미립자시험용수 또는 적당한 희석용액으로 적당하게 희석하여 같은 방법으로 여과한다. 멤브레인필터 위의 검체가 소량으로 되었을 때 미립자시험용수 또는 적당한 희석용액 30 mL로 필터홀더의 안벽을 씻어 넣는다. 다시 30 mL씩으로 3 회 반복한다. 이어서 멤브레인필터 위에 물이 없어질 때까지 가만히 흡인한 다음 멤브레인필터를 떼어 페트리접시에 넣고 뚜껑을 비스듬히 하여 50 ℃ 이하에서 건조한다. 건조한 다음 페트리접시를 현미경의 스테이지 위에 놓고 앞에서와 같은 방법으로 현미경을 조작하여 유효여과면 위의 300 μm 이상의 불용성미립자 수를 측정한다. 불용성미립자의 크기는 최장경으로 한다.

2) **쓸 때 녹여 쓰는 점안제** 조작은 수성점안제에 따른다. 다만 침부한 용체에 녹인 다음 검액은 25 mL로 한다.

3) **현탁성점안제** 조작은 수성점안제에 따른다. 다만 미리 미립자시험용수로 씻은 용기에 검체 25 mL를 취하여 현탁용해용 액 또는 적당한 용해용 용매를 적당량 넣어 흔들어 섞어 현탁입자를 녹여 검액으로 하여 시험한다. 용매를 쓰는 경우에는 쓴 용매에 견딜 수 있는 멤브레인필터를 쓴다.

4) **1회용점안제** 조작은 수성점안제에 따른다. 다만 검

으로 예상되지만, 일부 제제에서는 한도 규정에 적합하다는 결론을 얻기 위해서는 제1법으로 시험하고 이어서 제2법으로 시험할 필요가 있다. 점안제가 물과 거의 같은 투명도와 점도를 갖는 순수한 용액이 아닌 한 제1법으로 분석하면 잘못된 데이터가 나올 수 있다. 그러한 제제는 제2법으로 측정하여 분석할 수 있다. 어떤 경우에는 시험하고자 하는 물질의 점도가 너무 높아서 어느 한 가지 시험법에 의한 분석을 할 수 없을 때도 있다. 그러한 때는 적절한 희석액으로 필요한 만큼 정량적으로 묽혀 점도를 낮춘 다음 시험을 실시할 수 있다.

다음의 시험법에서 불용성 미립자에 대하여 개개 단위 또는 일정한 수의 균을 시험하여 얻은 결과는 검사하지 않은 다른 개개 제제들에까지 확대하여 확신을 가지고 적용할 수는 없다. 따라서 대규모 단위 균에서 불용성 미립자의 수준을 특성화시키기 위하여 관측 데이터로부터 타당한 추론을 이끌어 내기 위한 것이라면, 기지의 조작 변인에 근거하여 표본 추출 계획을 수립하여 시험한다.

**제 1 법 광차폐입자계수법**

이 시험은 각조에 미립자 시험이 규정된 무균의 고형 입자를 녹인 용액을 포함하여 용액상 점안제에 적용한다. 이 시험에서는 고체이거나 액체인 부유 입자의 수를 센다.

**장치, 기기의 기준화, 시험 환경, 조작법 및 계산** 주사제의 불용성미립자시험법 제1법 광차폐입자계수법에 따라 조작하여 시험한다.

**판정** 시험하는 개개 제제에 존재하는 평균 입자수가 표 1의 해당하는 값을 넘지 않을 때 이 시험에 적합하다. 만일 평균 입자수가 그 한도를 넘으면 제2법 현미경입자계수법에 따라 시험한다.

표 1. 광차폐입자시험의 한도

구분	지름		
	≥10 μm	≥25 μm	≥50 μm
입자의 개수	50개/mL	5개/mL	2개/mL

**제2법 현미경입자계수법**

일부 품목은 광차폐법으로 의미 있는 시험을 할 수 없을 때가 있다. 그러한 경우에는 각조에 현미경입자계수법으로만 측정한다는 것을 명확하게 규정한다. 현미경입자계수법에서는 미소한 다공성의 멤브레인필터로 포집한 다음 용액상 점안제 중의 고형 미립자수를 센다. 점도가 높아서 쉽게 여과되지 않는 용액과 같은 일부 용액은 현미경입자계수법

현 행	개 정 안
-----	-------

체는 10 개로 하고 멤브레인필터는 지름 13 mm 및 미립자포집구경 4 mm의 필터홀더를 쓴다.

**판 정** 불용성미립자의 한도는 이 제제 1 mL 중의 개수로 환산할 때 300  $\mu\text{m}$  이상의 것은 1 개 이하이다.

에 의한 측정을 면제할 수 있다.

**장치, 시험 환경, 조작법 및 입자의 계수** 주사제의 불용성미립자시험법 제2법 현미경입자계수법에 따라 조작하여 시험한다.

**판정** 시험하는 개개 제품에 존재하는 평균 입자수가 표 2의 해당하는 값을 넘지 않으면 용액상의 점안제는 이 시험의 요구사항에 적합하다.

**표 2. 현미경입자시험의 한도**

구분	지름		
	$\geq 10 \mu\text{m}$	$\geq 25 \mu\text{m}$	$\geq 50 \mu\text{m}$
입자의 개수	50개/mL	5개/mL	2개/mL

**63. 주사제의 불용성미립자시험법**

주사제 및 수액 중의 불용성미립자시험법은 혼재하면 안 되는 불용성미립자를 시험하는 방법이며 제 1 법 (광차폐입자계수법) 또는 제 2 법 (현미경입자계수법)으로 시험한다. 제 1 법으로 시험하는 것이 우선이지만 때에 따라서는 먼저 제 2 법으로 시험하고 다음에 제 1 법으로 시험할 필요가 있다. 모든 주사제가 두 가지 방법으로 시험할 수 있는 것은 아니며 투명성이 낮거나 점성이 높은 유제, 콜로이드, 리포솜, 감지기 안에서 기포가 생기는 주사제 등 제 1 법으로 시험할 수 없는 경우에는 제 2 법으로 시험한다. 주사제의 점도가 높아 시험에 지장을 주는 경우에는 필요에 따라 적당한 액으로 희석하여 점도를 낮추어서 시험한다. 이 시험은 일부의 표본을 대상으로 하는 발취시험이므로 모집단의 미립자수를 정확하게 추정하기 위하여 통계학적으로 적절한 표본추출계획을 수립하여 시험한다.

**제 1 법 광차폐입자계수법**

**장치** 미립자의 지름 및 각 지름의 입자수를 자동적으로 측정할 수 있는 광차폐원리를 기본으로 한 장치를 쓴다. 교정, 검체용량정밀도, 검체유량 및 계수정밀도의 검증을 적어도 1 년에 1 회 이상 한다.

**교정** 교정용 입자는 적어도 지름이 5  $\mu\text{m}$ , 10  $\mu\text{m}$  및 25  $\mu\text{m}$ 의 폴리스티렌계의 단분산입자 (PSL입자)를 써서 지름감도측정을 한다. 단분산입자는 길이에 대한 국내

**63. 주사제의 불용성미립자시험법**

주사제 (수액제 포함)의 불용성미립자란 이러한 제제 중 에 의도하지 않고 혼입된 것으로 기포는 아니면서 쉽게 움직이는 외래의 불용성 미립자이다.

불용성미립자를 측정하는 방법은 두 가지가 있고, 제 1 법 (광차폐입자계수법) 또는 제 2 법 (현미경입자계수법)으로 시험한다. 제 1 법으로 시험하는 것이 우선이지만 때에 따라서는 먼저 제 1 법으로 시험하고 다음에 제 2 법으로 시험할 필요가 있다. 모든 주사제가 두 가지 방법으로 시험할 수 있는 것은 아니며 투명성이 낮거나 점성이 높은 유제, 콜로이드, 리포솜 또는 감지기 안에서 기포가 생기는 주사제 등 제 1 법으로 시험할 수 없을 때는 제 2 법으로 시험한다. 주사제의 점도가 높아 시험에 지장을 줄 때는 필요에 따라 적당한 액으로 희석하여 점도를 낮추어 시험한다. 이 시험은 일부의 표본을 대상으로 하는 발취시험이므로 모집단의 미립자수를 올바르게 추정하기 위하여 통계학적으로 적절한 표본추출계획을 수립하여 시험한다.

**제 1 법 광차폐입자계수법**

**장치** 미립자의 지름 및 각 지름의 입자수를 자동적으로 측정할 수 있는 광차폐원리를 기본으로 한 장치를 쓴다. 교정, 검체용량정밀도, 검체유량 및 계수정밀도를 적어도 1 년에 1 회 이상 검증한다.

**교정** 교정용 입자는 적어도 지름이 5  $\mu\text{m}$ , 10  $\mu\text{m}$  및 25  $\mu\text{m}$ 의 진구 모양의 폴리스티렌계의 단분산입자 (PSL입자)를 써서 지름감도를 측정한다. 단분산입자는

현행

또는 국제적인 추적성이 있고, 입자크기의 상대표준편차는 3 % 이하이다. 교정용입자는 미립자시험용수에 분산시킨다.

**수동법** 장치 자체를 써서 적어도 3 개의 역치설정 채널을 써서 역치를 설정하여 구간이동식 반계수법으로 입자감도를 측정한다. 구간의 크기는 측정입자지름의 ± 20 %이다. 지정 입자지름의 입자감도측정을 마친 다음 입자감도측정점으로부터 그 장치가 규정하는 방법에 따라 입자지름응답곡선을 작성하고 장치의 5 μm, 10 μm 및 25 μm의 역치를 구한다.

**전기법** 다채널과고분석장치를 써서 수동법과 동일한 구간이동식 반계수법으로 입자감도를 측정하고 그 장치가 규정하는 방법에 따라 입자지름응답곡선을 작성하고 장치의 5 μm, 10 μm 및 25 μm의 역치를 구한다. 이 경우 수동법과 같은 결과가 얻어지는 것을 검증한다.

**자동법** 장치의 입자지름응답곡선은 장치의 소프트웨어를 써서 얻을 수 있으나 수동법과 같은 결과가 얻어지는 것을 검증한다.

**검체용량 정밀도** 검체용량 정밀도는 검액 10 mL를 측정하고 검액의 감소를 질량법으로 측정할 때 측정용량의 5 % 이하이다.

**검체유량** 감지기에 도입하는 검체의 유량은 측정용량과 측정시간으로부터 산출하고 장치가 규정하는 유량 범위에 있는 것을 확인한다.

**감지기 계수정밀도** 미립자검출감지기의 계수율 및 입자지름분해능은 같은 형식의 감지기라도 개개 감지기의 부품정밀도 및 조립정밀도에 따라 변할 수 있다.

**감지기 계수정밀도**는 계수참조표준용액 (10 μm PS입자, 1000 개/mL ± 10 %, 상대표준편차 5 % 이하)를 써서 입자지름분해능, 계수율 및 역치설정 정밀도를 시험하여 확인한다. 측정 중에는 검체를 균일하게 하기 위하여 흔들어 섞는다.

**입자지름분해능** 가) 장치의 계수값으로부터 작성한 히스토그램의 퍼짐성을 구하는 수동법, 나) 장치의 응답신호를 다채널과고분석기를 써서 분급하여 히스토그램의 퍼짐성을 구하는 전기법, 다) 소프트웨어를 써서 시험입자 응답신호의 히스토그램의 퍼짐성을 구하는 자동법 위의 그 어느 방법으로 측정하고 시험입자지름과 총계수 16 % 및 84 % 계수한 역치입자지름과의 차이가 10 % 이하이다. 다만 전기법 및 자동법은 수동법과 같은 결과가 얻어지는 것을 검증한다.

**계수율** 5 μm 이상의 계수값으로부터 1 mL 당 763 ~

개정안

길이에 대한 국내 또는 국제적인 추적성이 있고, 입자크기 측정의 불확도는 3 % 이하이다. 교정용입자는 미립자시험용수에 분산시킨다.

**수동법** 장치 자체를 써서 적어도 3 개의 역치설정 채널을 써서 역치를 설정하여 구간이동식 반계수법으로 입자감도를 측정한다. 구간의 크기는 측정입자지름의 ± 20 %이다. 지정된 입자지름의 입자감도를 측정한 다음 입자감도측정점으로부터 그 장치가 규정하는 방법에 따라 입자지름응답곡선을 작성하고 장치의 5 μm, 10 μm 및 25 μm의 역치를 구한다.

**전기법** 다채널과고분석기를 써서 수동법과 동일한 구간이동식 반계수법으로 입자감도를 측정하고 그 장치가 규정하는 방법에 따라 입자지름응답곡선을 작성하고 장치의 5 μm, 10 μm 및 25 μm의 역치를 구한다. 이 경우 수동법과 같은 결과가 얻어지는 것을 검증한다.

**자동법** 장치의 입자지름응답곡선은 장치의 소프트웨어 또는 사용자가 작성한 소프트웨어를 써서 얻을 수 있으나 수동법과 같은 결과가 얻어지는 것을 검증한다.

**검체용량 정밀도** 검체용량 정밀도는 검액 10 mL를 측정하고 검액의 감소를 질량법으로 측정할 때 측정용량의 5 % 이하이다.

**검체유량** 감지기에 도입하는 검체의 유량은 측정용량과 측정시간으로부터 산출하고 장치가 규정하는 유량 범위에 있는 것을 확인한다.

**계수정밀도** 미립자검출감지기의 계수율 및 입자지름분해능은 같은 형식의 감지기라도 개개 감지기의 부품정밀도 및 조립정밀도에 따라 변할 수 있다. 또한 역치설정 정밀도도 확인할 필요가 있기 때문에 계수참조표준용액

(10 μm PSL 입자, 1000 개/mL ± 10 %, 상대표준편차 5 % 이하)를 써서 입자지름분해능, 계수율 및 역치설정 정밀도를 시험하여 확인한다. 측정 중에는 검체의 농도를 균일하게 하기 위하여 흔들어 섞는다.

**입자지름분해능** 다음의 어느 한 방법으로 측정하고 시험입자지름과 총 계수 16 % 및 84 % 계수한 역치입자지름과의 차이가 10 % 이하이다. 다만 전기법 및 자동법은 수동법과 같은 결과가 얻어지는 것을 검증한다.

가) 장치의 계수값으로부터 작성한 히스토그램의 퍼짐성을 구하는 수동법

나) 장치의 응답신호를 다채널과고분석기를 써서 분급하고 그 히스토그램의 퍼짐성을 구하는 전기법

다) 장치 또는 사용자가 작성한 소프트웨어를 써서 시험입자 응답신호의 히스토그램의 퍼짐성을 구하는 자동법

**계수율** 5 μm 이상의 계수값으로부터 1 mL당 763 ~

## 현행

1155 개이다.

**역치설정 정밀도** 5  $\mu\text{m}$  이상의 계수값의 50 % 계수하는 역치입자지름이 시험입자의 평균입자지름의  $\pm 5\%$  이하이다.

**일반주의사항** 시험은 외부로부터 미립자가 혼입하지 않는 조건에서, 가능하면 클린 캐비닛에서 한다.

멤브레인필터 이외의 여과기구 및 유리 기구는 가온한 세제액으로 충분히 세척한 다음 물로 잘 씻어 세제가 잔류하지 않도록 한다. 또한 사용 직전에 미립자시험용수로 기구의 내외를 잘 세척한다. 시험 주사액의 일부를 측정용용기에 옮길 때는 기포가 들어가지 않도록 특별히 주의한다. 유리용기가 청결한가, 미립자시험용수는 규정 이하인가 등, 미립자시험용수 5 mL를 가지고 아래의 조작을 하여 시험환경이 적절한 가를 검사한다. 5 회 측정하여 10  $\mu\text{m}$  이상의 미립자수가 25 mL 중 25 개가 넘을 때는 시험환경이 적절하지 않다고 판단한다. 이 때는 시험환경이 적절하게 될 때까지 미립자시험용수를 재검사하고 동시에 유리기구 및 여과기구의 세척을 반복한다.

**조작법** 용기를 20 회 연속하여 천천히 아래 위로 뒤집으며 내용물을 고르게 섞는다. 용기 개구부 위에 포장이 있는 경우에는 조심하여 벗긴다. 용기개구부의 바깥 표면을 미립자시험용수로 세척하고 내부가 오염되지 않도록 주의하여 뚜껑을 연다. 용기는 2 분간 방치하거나 초음파 처리하여 내부용액의 기포를 제거한다.

25 mL 미만의 주사제는 10 개 이상의 용기 내용물을 모아 청결한 용기에 모두 넣어 25 mL 이상이 되도록 하여 시험한다. 검체의 특성상 희석이 필요한 경우에는 미립자시험용수로 희석하여 25 mL로 할 수 있다. 미립자시험용수가 적당하지 않을 때는 미립자가 혼입되어 있지 않은 다른 적당한 용제를 쓸 수 있다.

분말주사제일 경우 미립자시험용수로 녹인다. 미립자시험용수가 적당하지 않을 때는 미립자가 혼입되어 있지 않은 다른 적당한 용제를 쓸 수 있다.

25 mL 이상의 주사제는 개개의 용기에 대하여 시험한다. 검체수는 적절한 표본추출계획에 따라 10 용기 이하의 통계적으로 적절한 수로 한다.

25 mL 이상의 시험액을 가지고 1 분획 당 5 mL 이상의 시험액으로 4 분획 이상 시험하여 처음 시험값은 버리고 나머지 시험값을 평균하여 10  $\mu\text{m}$  이상 및 25  $\mu\text{m}$  이상의 미립자수를 계산한다.

**판정** 평균입자수가 아래에 규정된 값일 때는 적합하다.

## 개정안

1155 개이다.

**역치설정 정밀도** 5  $\mu\text{m}$  이상의 계수값의 50 %를 계수하는 역치입자지름이 시험입자의 평균입자지름의  $\pm 5\%$  이하이다.

**일반주의사항** 시험은 외부로부터 미립자가 혼입하지 않는 조건에서 가능하면 라미나 플로 캐비닛에서 한다. 멤브레인필터 이외의 여과기 및 유리 기구는 가온한 세제액으로 충분히 세척한 다음 물로 잘 씻어 세제가 남아 있지 않도록 한다. 또한 사용 직전에 미립자시험용수로 여과기의 바깥쪽과 그 다음 안쪽을 위에서 아래로 씻어 내린다. 시험액의 일부를 측정용용기에 옮길 때는 기포가 들어가지 않도록 특별히 주의한다. 유리기구는 청결한가, 미립자시험용수의 미립자수는 규정 이내인가 등 미립자시험용수 5 mL를 가지고 아래의 조작을 하여 시험환경이 적절할지를 검사한다. 5 회 측정하여 10  $\mu\text{m}$  이상의 미립자수가 25 mL 중 25 개가 넘을 때는 시험환경이 적절하지 않다고 판단한다. 이 때는 시험환경이 적절하게 될 때까지 미립자시험용수를 다시 측정하고 동시에 유리기구 및 여과기의 세척을 반복한다.

**조작법** 용기를 20 회 연속하여 천천히 아래위로 뒤집으며 내용물을 섞는다. 용기에 불합이 있을 때는 조심하여 벗긴다. 용기개구부의 바깥 표면을 미립자시험용수로 세척하고 내부가 오염되지 않도록 주의하여 마개를 연다. 용기는 2 분간 방치하거나 초음파 처리하는 등 내부용액의 기포를 제거한다.

25 mL 이상의 주사제는 개개 용기에 대하여 시험한다. 25 mL 미만의 주사제는 10 개 이상의 용기 내용물을 모아 청결한 용기에 한데 합쳐 넣어 25 mL 이상이 되도록 한다. 적당하다고 판단될 때는 미립자시험용수로 희석하여 25 mL로 할 수 있다. 미립자시험용수가 적당하지 않을 때는 미립자에 관하여 미립자시험용수와 동등한 다른 적당한 용제를 쓸 수 있다.

분말주사제일 때는 미립자시험용수로 녹인다. 미립자시험용수가 적당하지 않을 때는 미립자에 관하여 미립자시험용수와 동등한 다른 적당한 용제를 쓸 수 있다.

검체수는 통계적으로 적절한 수로 한다. 25 mL 이상의 주사제에 대해서는 적절한 표본추출계획에 따라 10 용기 이하의 수로 할 수 있다.

25 mL 이상의 시험액을 가지고 1 분획 당 5 mL 이상씩을 4 분획 이상 채취하여 10  $\mu\text{m}$  이상 및 25  $\mu\text{m}$  이상의 미립자수를 계측한다. 처음 시험값은 버리고 나머지 계측값으로부터 시험액의 평균미립자수를 계산한다.

**판정** 평균입자수가 아래에 규정하는 값일 때는 적합하

**현행**

규격값을 넘을 때는 제 2 법 현미경입자계수법으로 시험한다.

가) 표시량이 100 mL 이상의 주사제 : mL 당 10 μm 이상이 25 개 이하, 25 μm 이상이 3 개 이하

나) 표시량이 100 mL 만의 주사제 : 용기 당 10 μm 이상이 6000 개 이하, 25 μm 이상이 600 개 이하

**제 2 법 현미경입자계수법**

**장치** 쌍안현미경, 불용성미립자포집용여과기 및 멤브레인필터를 쓴다. 현미경은 대물측미계로 검정한 접안측미계, 멤브레인필터가 있고 모든 여과부위를 움직일 수 있는 가동스태이지 및 조명장치를 구비하고 배율은 100 ± 10 배로 조절한다. 접안측미계는 원형지름눈금이 있는 렌즈 (그림 1)이며 십자선으로 4 분원으로 나누어진 원시야눈금영역(GFOV)이라 하는 대원, 100 배 배율로 지름 10 μm 및 25 μm의 투명하고 검정색의 참조원 및 10 μm간격으로 새긴 직선눈금으로 되어 있다. 국내 또는 국제적인 규격기관에서 보증한 스테이지측미계를 써서 검정할 때 직선눈금의 상대오차는 ± 2 % 이내이다.

**조명장치** 2개의 조명이 있어서 한 개는 현미경내의 위에서 시야 조사하고 다른 한 개는 바깥에서 초점가동 보조조명기로 10 ~ 20° 사각 조사할 수 있다.

**미립자포집용여과기** 유리 또는 시험에 지장을 주지 않는 재질로 만든 필터 홀더와 멤브레인필터로 구성되고 흡입장치가 있다. 멤브레인필터는 적당한 크기로 검정색 또는 회색으로 된 격자가 있거나 또는 격자가 없는 것으로 공경 1.0 μm 이하이다.

**일반주의사항** 시험은 외부로부터 미립자가 혼입하지 않는 조건에서, 가능하면 클린 캐비닛에서 한다.

멤브레인필터 이외의 여과기구 및 유리 기구는 가온한 세제액으로 충분히 세척한 다음 물로 잘 씻어 세제가 잔류하지 않도록 한다. 또한 사용 직전에 미립자시험용수로 기구의 내 외를 잘 세척한다. 시험 주사액의 일부를 측정 용용기에 옮길 때는 기포가 들어가지 않도록 특별히 주의한다. 유리용기가 청결한 가, 미립자시험용수는 규정이 하인가 등, 미립자시험용수 5 mL를 가지고 아래의 조작을 하여 시험환경이 적절한 가를 검사한다. 5 회 측정하여 10 μm 이상의 미립자수가 25 mL 중 25 개가 넘을 때는 시험환경이 적절하지 않다고 판단한다. 이 때는 시험환경이 적절하게 될 때까지 미립자시험용수를 재검사하고 동시에 유리기구 및 여과기구의 세척을 반복한다.

**조작법** 용기를 20 회 연속하여 천천히 아래 위로 반전

**개정안**

다. 규정하는 값을 넘을 때는 제 2 법 현미경입자계수법으로 시험한다.

가) 표시량이 100 mL 이상의 주사제 : mL 당 10 μm 이상이 25 개 이하, 25 μm 이상이 3 개 이하

나) 표시량이 100 mL 미만의 주사제 : 용기 당 10 μm 이상이 6000 개 이하, 25 μm 이상이 600 개 이하

**제 2 법 현미경입자계수법**

**장치** 쌍안현미경, 미립자포집용여과기 및 멤브레인필터를 쓴다. 현미경은 대물측미계로 검정한 접안측미계, 멤브레인필터가 있고 모든 여과부위를 움직일 수 있는 가동스태이지 및 조명장치를 구비하고 배율은 100 ± 10 배로 조절한다. 접안측미계는 원형지름눈금이 있는 렌즈 (그림 1)이며 십자선으로 4 분원으로 나누어진 원시야눈금영역(GFOV)이라고 부르는 커다란 원, 100 배 배율로 지름 10 μm 및 25 μm의 투명 및 검정색의 참조원 및 10 μm 간격으로 새긴 직선눈금으로 되어 있다. 국내 또는 국제적인 규격기관에서 보증한 스테이지측미계를 써서 검정할 때 직선눈금의 상대오차는 ± 2 % 이내이다.

**조명장치** 2개의 조명이 있어서 한 개는 현미경 내의 위에서 시야에 조사하고 다른 한 개는 바깥으로부터의 초점가동보조조명기로 10 ~ 20° 사각으로 조사할 수 있다.

**미립자포집용여과기** 유리 또는 시험에 지장을 주지 않는 재질로 만든 필터 홀더와 멤브레인필터로 구성되고 흡입장치가 있다. 멤브레인필터는 적당한 크기의 검정색 또는 회색으로 된 격자가 있거나 또는 격자가 없는 것으로 공경 1.0 μm 이하이다.

**일반주의사항** 시험은 외부로부터 미립자가 혼입하지 않는 조건에서 가능하면 라미나 플로 캐비닛에서 한다.

멤브레인필터 이외의 여과기 및 유리 기구는 가온한 세제액으로 충분히 세척한 다음 물로 잘 씻어 세제가 남아 있지 않도록 한다. 또한 사용 직전에 미립자시험용수로 멤브레인필터의 양쪽 면 그리고 여과기의 바깥쪽과 그 다음 안쪽을 위에서 아래로 씻어 내린다. 유리기구와 멤브레인필터는 청결한가, 미립자시험용수의 미립자수는 규정이내인가 등에 대해서는 미립자시험용수 50 mL를 가지고 아래의 조작을 하여 시험환경이 적절한지를 검사한다. 멤브레인필터의 여과 부분에 있는 10 μm 이상의 미립자수가 20 개를 넘을 때 또는 25 μm 이상의 미립자수가 5 개를 넘을 때는 시험환경이 적절하지 않다고 판단한다. 이 때는 시험환경이 적절하게 될 때까지 미립자시험용수를 다시 측정하고 동시에 유리기구 및 여과기의 세척을 반복한다.

**조작법** 용기를 20 회 연속하여 천천히 아래위로 뒤집으

## 현행

하여 내용물을 섞는다. 용기가 밀봉되어 있을 때는 주의하여 벗긴다. 용기개구부의 바깥 표면을 미립자시험용수로 세척하고 내부가 오염되지 않도록 주의하여 뚜껑을 연다. 용기는 2 분간 방치 하던가 초음파 조사하여 내부 용액의 기포를 제거한다.

25 mL 이상의 주사제는 개개의 용기에 대하여 시험한다. 25 mL 미만의 주사제는 10 개 이상의 용기 내용물을 모아 청결한 용기에 옮긴다. 적당하다고 판단되면 미립자시험용수로 회석하여 25 mL로 한다. 미립자시험용수가 적당하지 않을 때는 미립자가 혼입되어 있지 않은 다른 적당한 용제를 쓸 수 있다.

분말주사제일 경우 미립자시험용수로 녹인다. 미립자시험용수가 적당하지 않을 때는 미립자가 혼입되어 있지 않은 다른 적당한 용제를 쓸 수 있다.

검체수는 통계적으로 적절한 수로 한다. 25 mL 이상의 주사제에 대하여는 적절한 표본추출계획에 따라 10 용기 이하로 한다.

필터홀더에 멤브레인필터를 달고 홀더 내부를 미립자시험용수 수 mL로 적신다. 한데 모은 전 검액 또는 1용기 중의 전 검액을, 필요하면 깔때기를 써서 서서히 주입하여, 흡인 여과한다. 여과한 다음 미립자시험용수를 분사하여 필터홀더 내벽을 씻는다. 멤브레인필터 표면에 수분이 없어질 때까지 흡인한다. 이 필터를 페트리접시에 옮기고 뚜껑을 약간 열어 필터를 바람에 말린다. 바람에 말린 다음 페트리접시를 현미경의 스테이지 위에 놓고 반사광으로 모든 필터 위에 있는 10 μm 이상 및 25 μm 이상의 입자수를 계측한다. 필터의 1시야의 입자수를 계측하여 계산으로 필터 위의 모든 입자수를 구하여도 된다. 검체 제제의 평균입자수를 계산한다.

원형지름눈금을 써서 입자를 지름별로 나누는 조작은 각 입자의 형상을 원형으로 보고 10 μm 및 25 μm의 참조원과 비교하여 하는데 이 때 시야눈금영역내의 미립자를 이동시키거나 참조원과 겹쳐져서는 안된다. 하얀색 및 투명한 미립자의 크기는 투명한 원의 안지름을 써서 측정하고 어두운색 입자의 크기는 검정색 원의 바깥지름을 써서 측정한다.

현미경입자계수법에서는 무정형, 반고형의 것 또는 멤브레인필터 위에서 오염되거나 변색된 것으로 보이는 형상이 불명료한 것에 대하여는 크기와 수를 측정하지 않는다. 이들 물질은 표면의 요철이 거의 없고 젤라틴상 또는 필름상의 외관을 나타낸다. 이러한 물질의 입자수의 측정에는 제 1법 광차폐계수법이 유용하다.

## 개정안

면서 내용물을 섞는다. 용기에 봉합이 있을 때는 주의하여 벗긴다. 용기 개구부의 바깥 표면을 미립자시험용수로 세척하고 내부가 오염되지 않도록 주의하여 마개를 연다.

25 mL 이상의 주사제는 개개의 용기에 대하여 시험한다. 25 mL 미만의 주사제는 10 개 이상의 용기 내용물을 모아 청결한 용기에 옮긴다. 적당하다고 판단될 때는 미립자시험용수로 회석하여 25 mL로 할 수 있다. 미립자시험용수가 적당하지 않을 때는 미립자에 관하여 미립자시험용수와 동등한 다른 적당한 용제를 쓸 수 있다.

분말주사제일 때는 미립자시험용수로 녹인다. 미립자시험용수가 적당하지 않을 때는 미립자에 관하여 미립자시험용수와 동등한 다른 적당한 용제를 쓸 수 있다.

검체수는 통계적으로 적절한 수로 한다. 25 mL 이상의 주사제에 대하여는 적절한 표본추출계획에 따라 10 용기 이하로 할 수 있다.

필터홀더에 멤브레인필터를 달고 홀더 내부를 미립자시험용수 몇 mL로 적신다. 여러 개의 용기로부터 한데 모은 검액 또는 1 용기 중의 검액을 필요하면 깔때기를 써서 천천히 주입하고 흡인 여과한다. 여과한 다음 미립자시험용수를 분사하여 필터홀더 내벽을 씻어 넣는다. 멤브레인필터 표면에 수분이 없어질 때까지 흡인한다. 이 필터를 페트리접시에 옮기고 뚜껑을 약간 열어 필터를 바람에 말린다. 바람에 말린 다음 페트리접시를 현미경의 스테이지 위에 놓고 반사광 아래에서 멤브레인필터 위에 있는 10 μm 이상 및 25 μm 이상의 미립자 수를 센다. 필터의 1시야의 미립자수를 세고, 계산으로 필터 위의 모든 미립자수를 구하여도 된다. 검체 제제의 평균미립자수를 계산한다.

원형지름눈금을 써서 미립자의 크기를 결정하는 조작은 각 입자의 형상을 원형으로 보고 10 μm 및 25 μm의 참조원과 비교하여 하는데, 이 때 시야눈금영역 내의 미립자를 이동하거나 참조원과 겹쳐서는 안된다. 흰색 및 투명한 미립자의 크기는 투명한 원의 안지름을 써서 측정하고, 어두운색 입자의 크기는 검정색의 참조원의 바깥지름을 써서 측정한다.

현미경입자계수법에서는 무정형, 반고형 또는 멤브레인필터 위에서 오염되거나 변색된 것으로 보이는 형상이 불명료한 것에 대하여는 크기와 수를 측정하지 않는다. 이들 물질은 표면에 요철이 거의 없고 젤라틴 모양 또는 필름 같은 외관을 나타낸다. 이러한 물질의 미립자수의 측정에는 제 1법 광차폐계수법이 유용하다.

현 행	개 정 안
-----	-------

**판정** 평균입자수가 다음에 규정하는 값일 때 적합하다.  
**가) 표시량이 100 mL 이상의 주사제** mL 당 10 μm 이상이 12 개 이하, 25 μm 이상이 2 개 이하.  
**나) 표시량이 100 mL 미만의 주사제** 용기 당 10 μm 이상이 3000개 이하, 25 μm 이상이 300 개 이하.  
**시약** 미립자시험용수 : 공경 0.45 μm이하의 멤브레인 필터를 사용하여 여과하여 만든 물로, 자동미립자측정장치를 써서 측정된 불용성미립자수는 10 mL 중 10 μm 이상 5 개 이하 25 μm 이상이 2 개 이하의 정제수를 쓴다.

**판정** 평균미립자수가 다음에 규정하는 값일 때 적합하다.  
**가) 표시량이 100 mL 이상의 주사제** mL 당 10 μm 이상이 12 개 이하, 25 μm 이상이 2 개 이하.  
**나) 표시량이 100 mL 미만의 주사제** 용기 당 10 μm 이상이 3000개 이하, 25 μm 이상이 300 개 이하.  
**시약** 미립자시험용수 : 공경 0.45 μm 이하의 멤브레인 필터를 써서 여과하여 만든 물로 자동미립자측정장치를 써서 측정된 불용성미립자수는 10 mL 당 10 μm 이상 5 개 이하, 25 μm 이상이 2 개 이하이다.

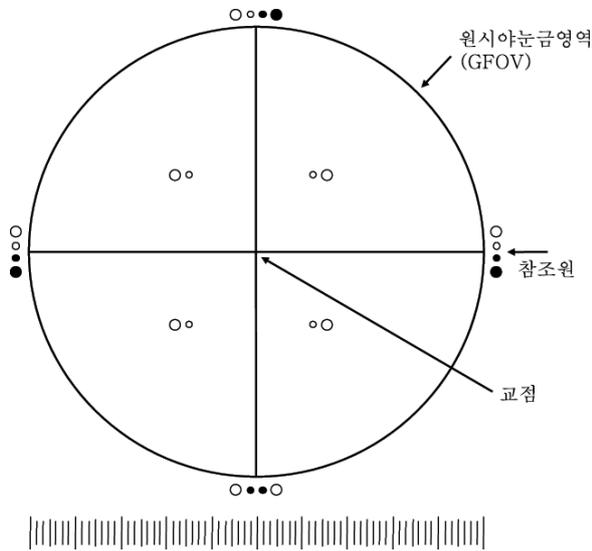


그림 1. 원형지름눈금

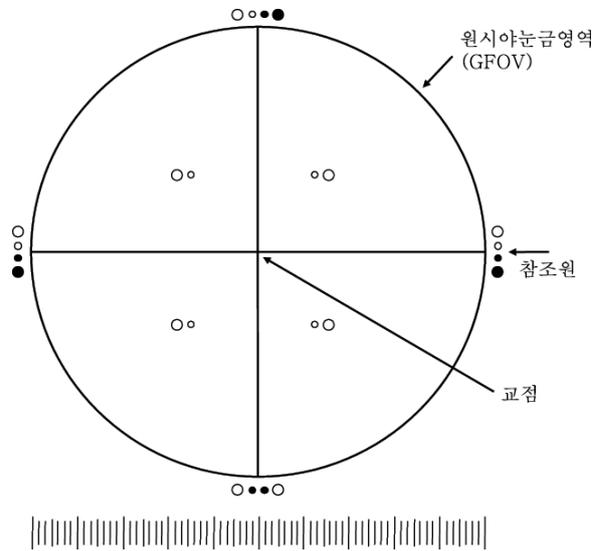


그림 1. 원형지름눈금

**82. 표준품, 시약·시액, 용량분석용표준액, 표준액, 색의비교액, 파장 및 투과율보정용 광학필터, 계량기·용기, 멸균법 및 무균조작법**

**5) 색의 비교액**

색의 비교액은 다음의 비교원액을 가지고 만든다. 비교원액은 다음 방법에 따라서 만들고 유리마개병에 보관한다. 색의 비교액을 써서 액의 색을 비교하려면 따로 규정이 없는 한 네슬러관에 넣어 흰색을 배경으로 하여 옆에서

**86. 색의 비교시험**

이 시험법은 색조의 순도시험 등에서 색의 비교액과의 비교에 의한 판정에 이용한다.

**1. 색의 비교액**

색의 비교액 A ~ T는 표 1에 따라 세 가지 색의비교원액과 물 일정량을 0.1 mL 이하의 눈금이 있는 뷰렛 또는 피펫을 써서 정확하게 취하여 잘 섞어서 만든다. 마개가 달린 병에 저장한다.

## 현행

## 개정안

관찰한다.

표 1. 색의 비교액 A ~ T의 조성

색의 비교액	염화코발트(II)의 색의 비교원액 (mL)	염화철(III)의 색의 비교원액 (mL)	황산구리(II)의 색의 비교원액 (mL)	물 (mL)
A	0.1	0.4	0.1	4.4
B	0.3	0.9	0.3	3.5
C	0.1	0.6	0.1	4.2
D	0.3	0.6	0.4	3.7
E	0.4	1.2	0.3	3.1
F	0.3	1.2	-	3.5
G	0.5	1.2	0.2	3.1
H	0.2	1.5	-	3.3
I	0.4	2.2	0.1	2.3
J	0.4	3.5	0.1	1
K	0.5	4.5	-	-
L	0.8	3.8	0.1	0.3
M	0.1	2	0.1	2.8
N	-	4.9	0.1	-
O	0.1	4.8	0.1	-
P	0.2	0.4	0.1	4.3
Q	0.2	0.3	0.1	4.4
R	0.3	0.4	0.2	4.1
S	0.2	0.1	-	4.7
T	0.5	0.5	0.4	3.6

또한 색의 일련의 비교액인 B 계열 (B1 ~ B9), BY 계열 (BY1 ~ BY7), Y 계열 (Y1 ~ Y7), GY 계열 (GY1 ~ GY7), R 계열 (R1 ~ R7)의 개개의 색의 비교액은 표 2 따라 세 가지 색의 비교원액과 희석시킨 묽은염산 (1 → 10)을 써서 각각의 색의 비교 표준액을 조제하고, 또한 표 3에 따라 각 색의 비교 표준액과 희석시킨 염산 (1 → 10)을 잘 섞어 만든다. 마개 달린 병에 저장한다.

### 염화철(III)육수화물의 색의 비교원액

염화철(III)육수화물 55 g을 달아 염산 25 mL 및 물을 넣어 녹여 1000 mL로 한다. 이 액 10 mL를 정확하게 취하여 요오드플라스크에 넣고 물 15 mL 및 요오드화칼륨 3 g을 넣어 마개를 하여 어두운 곳에서 15 분간 방치한 다음 물 100 mL를 넣어 유리된 요오드를 0.1 mol/L 티오황산나트륨액으로 적정한다 (지시약 : 전분시액 1 mL).

$$0.1 \text{ mol/L 티오황산나트륨액 } 1 \text{ mL} \\ = 27.030 \text{ mg FeCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$$

### 2. 색의 비교원액

(i) 염화철(III)의 색의 비교원액 : 염화철(III)육수화물 55 g에 염산 25 mL 및 물을 넣어 녹여 1000 mL로 한다. 이 액 10 mL를 정확하게 취하여 요오드 병에 넣고 물 15 mL 및 요오드화칼륨 3 g을 넣고 밀봉하여 어두운 곳에서 15 분간 방치한 다음 물 100 mL를 넣어 유리된 요오드를 0.1 mol/L 티오황산나트륨액으로 적정한다 (지시약 : 전분시액 1 mL).

$$0.1 \text{ mol/L 티오황산나트륨액 } 1 \text{ mL} \\ = 27.03 \text{ mg FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$$

적정에 의해 얻은 값으로부터 1 mL 중에 염화철(III)육수화물 적정에 의해 얻은 값에서 1 mL 중에 염화철(III)육수화물

현 행	개 정 안
-----	-------

수화물 (FeCl<sub>3</sub> · 6H<sub>2</sub>O : 270.30) 45.0 mg을 함유하도록 물 (FeCl<sub>3</sub> · 6H<sub>2</sub>O : 270.30) 45.0 mg을 함유하도록 희석시킨 염산(1 → 40)을 넣어 비교원액으로 한다. 희석시킨 염산 (1 → 40)을 넣어 비교원액으로 한다. 마개가 달린 병에 저장한다.

**염화코발트(II)육수화물의 색의 비교원액**

염화코발트(II)육수화물 65 g을 달아 염산 25 mL 및 (ii) 염화코발트(II)의 색의 비교원액 : 염화코발트 물을 넣어 녹인 다음 1000 mL로 한다. 이 액 10 mL를 (II)육수화물 65 g에 염산 25 mL 및 물을 넣어 녹여 정확하게 취하여 물을 넣어 녹여 1000 mL로 한다. 이 1000 mL로 한다. 이 액 10 mL를 정확하게 취하여 물 액 10 mL를 정확하게 취하여 물을 넣어 정확하게 250 을 넣어 정확하게 250 mL로 한다. 이 액 25 mL를 정 mL로 한다. 이 액 25 mL를 정확하게 취하여 물 75 mL 확하게 취하여 물 75 mL 및 무렉시드 · 염화나트륨지시약 및 무렉시드 · 염화나트륨지시약 50 mg을 넣어 액의 적 약 50 mg을 넣고 액의 적자색이 등황색으로 변할 때까지 자색이 등황색으로 변할 때까지 희석한 암모니아수 지 희석시킨 암모니아수(28) (1 → 10)를 떨어뜨린 다 (28)(1 → 10) 를 적가하여 0.01 mol/L 에틸렌디아민 을 0.01 mol/L 에틸렌디아민테트라아세트산이수소나트 테트라아세트산이 나트륨액으로 적정한다. 다만 적정의 료액으로 적정한다. 다만 적정의 종말점 근처에서 희석 종말점 부근에서 희석한 암모니아수(28) (1 → 10) 0.2 시킨 암모니아수(28) (1 → 10) 0.2 mL를 넣어 적정 mL를 넣어 적정의 종말점은 액의 노란색이 적자색으로 의 종말점은 액의 노란색이 적자색으로 변할 때로 한다. 변할 때로 한다.

0.01 mol/L 에틸렌디아민테트라아세트산이 나트륨액 1 mL = 2.3793 mg CoCl <sub>2</sub> · 6H <sub>2</sub> O	0.01 mol/L 에틸렌디아민테트라아세트산이수소나트륨액 1 mL = 2.379 mg CoCl <sub>2</sub> · 6H <sub>2</sub> O
--	--

적정에 의해 얻은 값에서 1 mL 중 염화코발트(II) 육 수화물(CoCl<sub>2</sub> · 6H<sub>2</sub>O : 237.93) 59.5 mg을 함유하도록 희석시킨 염산 (1 → 40)을 넣어 비교원액으로 한 록 희석시킨 염산(1 → 40)을 넣어 비교원액으로 한다. 다. 마개가 달린 병에 저장한다.

**황산구리(II)오수화물의 색의 비교원액**

황산구리(II)오수화물 65 g을 달아 염산 25 mL 및 물 화물 65 g에 염산 25 mL 및 물을 넣어 녹여 1000 을 넣어 녹여 1000 mL로 한다. 이 액 10 mL를 정확하 mL로 한다. 이 액 10 mL를 정확하게 취하여 물을 넣어 게 취하여 물을 넣어 정확하게 250 mL로 한다. 이 액 정확하게 250 mL로 한다. 이 액 25 mL를 정확하게 취 25 mL를 정확하게 취하여 물 75 mL, 염화암모늄용액 하여 물 75 mL, 염화암모늄용액 (3 → 50) 10 mL, 희 (3 → 50) 10 mL, 희석한 암모니아수(28) (1 → 10) 2 석시킨 암모니아수(28) (1 → 10) 2 mL 및 무렉시 mL 및 무렉시드 · 염화나트륨지시약 50 mg을 넣고 드 · 염화나트륨지시약 50 mg을 넣고 0.01 mol/L 에틸 0.01 mol/L 에틸렌디아민테트라아세트산이 나트륨액으 렌디아민테트라아세트산이수소나트륨액으로 적정한다. 로 적정한다. 다만, 적정의 종말점은 액의 초록색이 보라 다만 적정의 종말점은 액의 초록색이 보라색으로 변할 색으로 변할 때로 한다. 때로 한다.

0.01 mol/L 에틸렌디아민테트라아세트산이 나트륨액 1 mL = 2.4969 mg CuSO <sub>4</sub> · 5H <sub>2</sub> O	0.01 mol/L 에틸렌디아민테트라아세트산이수소나트륨액 1 mL = 2.497 mg CuSO <sub>4</sub> · 5H <sub>2</sub> O
--	--

적정에 의해 얻은 값으로부터 1 mL 중에 황산구리(II)오 적정에 의해 얻은 값에서 1 mL 중 황산구리(II)오수화 물 (CuSO<sub>4</sub> · 5H<sub>2</sub>O : 249.68) 62.4 mg을 함유하도록 물 (CuSO<sub>4</sub> · 5H<sub>2</sub>O : 249.69) 62.4 mg을 함유하도록 희석시킨 염산(1 → 40)을 넣어 비교원액으로 한다. 희석시킨 염산 (1 → 40)을 넣어 비교원액으로 한다.

현행

개정안

색의 비교액

표 1에 나타난 각각의 색의 비교원액 및 물의 일정량을 0.1 mL 이하의 눈금이 있는 뷰렛 또는 피펫을 써서 정확하게 취하여 잘 섞어서 만든다.

표 1 색의 비교액

색의 비교액의 기호	염화철(III)의 육수화물의 색의 비교원액(mL)	염화코발트(II)의 육수화물의 색의 비교원액(mL)	황산구리(II)의 오수화물의 색의 비교원액(mL)	물 (mL)
A	0.4	0.1	0.1	4.4
B	0.9	0.3	0.3	3.5
C	0.6	0.1	0.1	4.2
D	0.6	0.3	0.4	3.7
E	1.2	0.4	0.3	3.1
F	1.2	0.3	-	3.5
G	1.2	0.5	0.2	3.1
H	1.5	0.2	-	3.3
I	2.2	0.4	0.1	2.3
J	3.5	0.4	0.1	1.0
K	4.5	0.5	-	-
L	3.8	0.8	0.1	0.3
M	2.0	0.1	0.1	2.8
N	4.9	-	0.1	-
O	4.8	0.1	0.1	-
P	0.4	0.2	0.1	4.3
Q	0.3	0.2	0.1	4.4
R	0.4	0.3	0.2	4.1
S	0.1	0.2	-	4.7
T	0.5	0.5	0.4	3.6

마개가 달린 병에 저장한다.

표 2. 색의 일련의 비교액 (B 계열, BY 계열, Y 계열, GY 계열, R 계열)의 조제에 쓰는 색의 비교표준액

개개 색의 비교 표준액	혼합 부피 (mL)			
	염화철(III)의 색의 비교원액	염화코발트(II)의 색의 비교원액	황산구리(II)의 색의 비교원액	희석시킨 염산 (1 → 10)
갈색 비교표준액	3.0	3.0	2.4	1.6
갈색을 띤 노란색 비교표준액	2.4	1.0	0.4	6.2
노란색 비교표준액	2.4	0.6	0.0	7.0
초록색을 띤 노란색 표준표준액	9.6	0.2	0.2	0.0
빨간색 비교표준액	1.0	2.0	0.0	7.0

표 3. 색의 일련의 비교액 (B 계열, BY 계열, Y 계열, GY 계열, R 계열)의 조성

비교액	혼합 부피 (mL)	
	개개 색의 비교표준액	희석시킨 염산 (1 → 10)
갈색 비교표준액		
B1	75.0	25.0
B2	50.0	50.0
B3	37.5	62.5
B4	25.0	75.0
B5	12.5	87.5
B6	5.0	95.0
B7	2.5	97.5
B8	1.5	98.5
B9	1.0	99.0
갈색을 띤 노란색 비교표준액		
BY1	100.0	0.0
BY2	75.0	25.0
BY3	50.0	50.0
BY4	25.0	75.0
BY5	12.5	87.5
BY6	5.0	95.0
BY7	2.5	97.5
노란색 비교표준액		
Y1	100.0	0.0
Y2	75.0	25.0
Y3	50.0	50.0
Y4	25.0	75.0
Y5	12.5	87.5

Y6	5.0	95.0
Y7	2.5	97.5
초록색을 띤 노란색 비교표준액		
GY1	25.0	75.0
GY2	15.0	85.0
GY3	8.5	91.5
GY4	5.0	95.0
GY5	3.0	97.0
GY6	1.5	98.5
GY7	0.8	99.3
빨간색 비교표준액		
R1	100.0	0.0
R2	75.0	25.0
R3	50.0	50.0
R4	37.5	62.5
R5	25.0	75.0
R6	12.5	87.5
R7	5.0	95.0

### 3. 조작법

검액 및 의약품각조에 기재하는 색의 비교액을 다음 중 하나의 방법으로 비교하고 검액의 색은 규정하는 색의 비교액보다 진하지 않은지를 확인한다. 다만, 제 1 법 또는 제 2 법을 설정하고 있을 때도 시험의 동등성을 확인하여 제 3 법으로 시험할 수 있다. 제 3 법은 광원램프로부터 검체에 빛을 쬐어 시료를 투과한 빛을 분광하고 수광기에서 발생한 광전류를 측정하는 분광광도계(분광측색계)를 쓴다.

색의 비교액 A ~ T를 쓸 때는 따로 규정이 없는 한 네슬러관을 써서 검액 및 의약품각조에 규정하는 색의 비교액을 넣고 흰색 배경을 써서 옆에서 관찰하여 색을 비교한다.

색의 일련의 비교액 B 계열, BY 계열, Y 계열, GY 계열, R 계열의 색의 비교액을 쓸 때는 다음 중 하나의 방법에 따라 색을 비교하고 시험에 쓴 방법을 명기한다. 이러한 방법을 써서 명확하게 물 또는 용매와 동등 또는 색의 비교액 B9보다 진하지 않을 때 그 액은 무색이라고 판정한다.

#### 3.1 제 1 법

바깥지름 12 mm의 무색투명한 유리 시험관을 써서 검액 2.0 mL를 물, 용매 또는 의약품각조에서 규정하는 색의 비교액 2.0 mL와 비교한다. 산란광 중에서 흰색 배경을 써서 옆에서 관찰하여 색을 비교한다.

#### 3.2 제 2 법

안지름 15 ~ 25 mm의 무색투명하고 밑바닥이 평평한 시험관을 써서 검액, 물, 용매 또는 의약품각조에서 규정하는 색의 비교액을 액층의 깊이가 40 mm가 되도록 취

하여 산란광 중에서 흰색 배경을 써서 위에서 관찰하여 색을 비교한다.

### 3.3 제 3 법 기기분석법

#### 3.3.1 원리

측정되는 물질의 색은 첫째 그 물질의 흡수 특성에 의존한다. 그러나 광원의 차이, 광원의 스펙트럼 에너지, 측정자의 시감도, 크기의 차이, 배경의 차이 및 보는 방향의 차이와 같은 여러 조건에 따라서도 색의 외관은 다르다. 색상, 명도 또는 휘도 및 채도는 색의 3요소로 되어 있다. 정해진 조건에서 기기 분석을 하면 색을 수치화할 수 있다. 어떤 색의 기기 분석에 있어서도 사람의 눈이 3 종류의 수용체를 통하여 색을 본다는 것에 근거한다.

색의 측정에 있어서 기기 분석법은 육안에 의한 색의 주관적인 관찰보다도 객관적인 데이터를 얻을 수 있다. 적절한 유지 관리 및 교정을 하여 기기 분석법에 의해 정확하고 정밀하고도 시간의 경과에 따라 변화하지 않는 일정한 색의 측정값을 얻을 수 있다. 정상적인 색각을 가진 피험자에 의한 광범위한 등색 (color matching) 실험을 통하여 분산계수 (하중계수)를 가시 스펙트럼 영역의 각각의 파장에서 구하고, 그 파장의 빛에 의한 각 수용체의 상대적인 자극량을 구하였다.

국제조명위원회 (Commission Internationale de l'Eclairage, CIE)는 측색표준관찰자가 대상(시야)을 인식하는 광원과 빛의 각도를 고려한 모델을 개발하였다. 용액의 색에 대한 육안 검사에서는 시각 2°의 시야 및 산란일광을 쓸 필요가 있다. 인간의 눈의 평균적인 감수성은  $\bar{x}_\lambda$ ,  $\bar{y}_\lambda$  및  $\bar{z}_\lambda$  분산계수로 나타낸다 (그림 1).

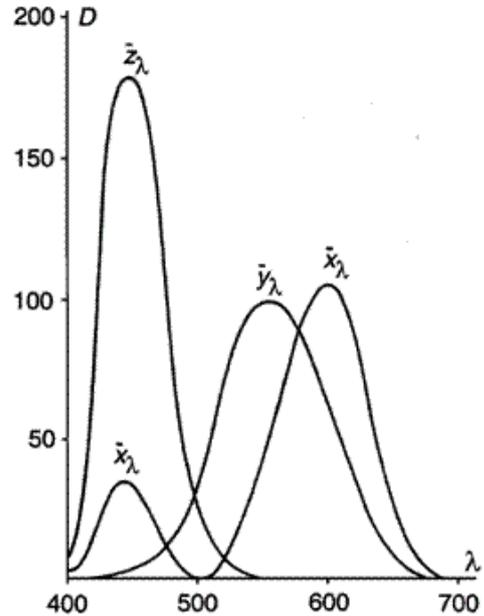


그림 1. 사람의 눈의 평균적인 감수성, CIE 시야 2°의  
측색표준관측자 (D : 분산계수; λ : 파장 nm)

모든 색에 있어서 각 수용체 유형의 자극량은 3자극값 (XYZ)에 의해 정의된다.

분산계수와 3 자극값 (X, Y 및 Z)의 관계는 다음의 적분으로 표현된다.

$$X = k \int_0^{\infty} f_{\lambda} \bar{x}_{\lambda} S_{\lambda} d_{\lambda}$$

$$Y = k \int_0^{\infty} f_{\lambda} \bar{y}_{\lambda} S_{\lambda} d_{\lambda}$$

$$Z = k \int_0^{\infty} f_{\lambda} \bar{z}_{\lambda} S_{\lambda} d_{\lambda}$$

$$k = 100 / \int_0^{\infty} \bar{y}_{\lambda} S_{\lambda} d_{\lambda}$$

$k$  : 하나의 수용체 유형과 사용된 광원을 특성화하는 기준화계수

$S_{\lambda}$  : 광원의 상대분광분포

$\bar{x}_{\lambda}$ ,  $\bar{y}_{\lambda}$  및  $\bar{z}_{\lambda}$  : CIE 시야 2°의 측색표준관측자의 등색 분산계수

$f_{\lambda}$  : 물질의 분광투과율계수

$\lambda$  : 파장 (nm)

실제 삼자극값의 계산에서 적분은 다음 식에 나타낸 바

## 현행

## 개정안

와 같이 근사적인 합으로 구한다.

$$X = k \sum_{\lambda} T_{\lambda} \bar{x}_{\lambda} S_{\lambda} \Delta\lambda$$

$$Y = k \sum_{\lambda} T_{\lambda} \bar{y}_{\lambda} S_{\lambda} \Delta\lambda$$

$$Z = k \sum_{\lambda} T_{\lambda} \bar{z}_{\lambda} S_{\lambda} \Delta\lambda$$

$$k = \frac{100}{\sum_{\lambda} S_{\lambda} \bar{y}_{\lambda} \Delta\lambda}$$

삼자극값을 이용하여 CIE의 Lab 색 공간좌표 :  $L^*$  (명도 또는 휘도),  $a^*$  (빨간색 - 초록색) 및  $b^*$  (노란색 - 파란색)를 계산할 수 있다. 이들은 다음과 같이 정의된다.

$$L^* = 116f(Y/Y_n) - 16$$

$$a^* = 500[f(X/X_n) - f(Y/Y_n)]$$

$$b^* = 200[f(Y/Y_n) - f(Z/Z_n)]$$

여기에서

$$X/X_n > (6/29)^3 \text{ 일 때 } f(X/X_n) = (X/X_n)^{1/3}$$

그 밖의 경우는

$$f(X/X_n) = 841/108(X/X_n) + 4/29$$

$$Y/Y_n > (6/29)^3 \text{ 일 때 } f(Y/Y_n) = (Y/Y_n)^{1/3}$$

그 밖의 경우는

$$f(Y/Y_n) = 841/108(Y/Y_n) + 4/29$$

$$Z/Z_n > (6/29)^3 \text{ 일 때 } f(Z/Z_n) = (Z/Z_n)^{1/3}$$

그 밖의 경우는

$$f(Z/Z_n) = 841/108(Z/Z_n) + 4/29$$

$X_n$ ,  $Y_n$  및  $Z_n$ 은 정제수의 삼자극값이다.

분광광도법에서의 투과율은 가시 스펙트럼의 전 범위의 모든 파장에서 얻을 수 있다. 그리고 그 값과 시각 2°의 시야의 측색표준관찰자와 CIE 표준광원 C의 하중계수  $\bar{x}_{\lambda}$ ,  $\bar{y}_{\lambda}$  및  $\bar{z}_{\lambda}$ 을 써서 삼자극값을 계산한다 (CIE의

간행물 참조).

### 3.3.2 분광광도법

장치에 첨부되어 있는 조작법에 따라 분광광도계를 적절하게 조작하여 10 nm 이하의 간격으로 적어도 400 nm로부터 700 nm에서 투과율 T를 구한다. 투과율은 %로 나타낸다. 삼자극값 X, Y, Z 및 색 공간 좌표  $L^*$ ,  $a^*$  및  $b^*$ 를 계산한다.

### 3.3.3 색조의 측정

장치에 첨부되어 있는 조작법에 따라 장치를 교정한다. 시스템은 장치의 사용 상황에 따라 각 측정 전 또는 정해진 간격마다 성능시험을 한다. 그를 위해 측정 범위에 있어서 적절한 표준물질 (장치의 제조업체가 요구하는 보증된 필터 또는 표준액)을 쓴다.

장치의 설명서에 따라 조작하고, 동일한 측정 조건 (예를 들어 셀 길이, 온도 등)에서 검액 및 표준액을 측정한다.

투과율의 측정은 표준으로 정제수를 쓰고, 가시 스펙트럼의 모든 파장에서 투과율을 100.0 %로 한다. 그리고 CIE 표준광원 C의 삼자극값을 색공간좌표  $L^*=100$ ,  $a^*=0$  및  $b^*=0$  대하여 각각 98.03, 100.00 및 118.11로 한다.

표준측정은 정제수 또는 새로 만든 색의 비교액의 색공간좌표를 써서 하거나 혹은 동일한 조건에서 측정된 장치의 제조업체의 데이터베이스에 있는 각각의 색공간좌표를 써서 실시한다.

검액이 탁하거나 희미하거나 할 때는 여과하거나 원심 분리한다. 여과 또는 원심 분리하지 않을 때는 탁함이나 희미함을 결과로서 보고한다. 기포가 들어가지 않도록 하고 들어갔을 때는 없애 버린다.

색, 색차 또는 정해진 색과의 차이에 대해 기기분석법을 써서 두 용액을 비교한다. 검액 t와 색의 비교액 r의 색차  $\Delta E_{tr}^*$ 를 다음 식으로 구한다.

$$\Delta E_{tr}^* = \sqrt{(\Delta L^*)^2 + (\Delta a^*)^2 + (\Delta b^*)^2}$$

단,  $\Delta L^*$ ,  $\Delta a^*$  및  $\Delta b^*$ 는 색공간좌표에서의 차이이다. CIE Lab 색공간좌표 대신 CIE LCh 색공간좌표를 써도 된다.

### 3.3.4 약전의 요구 사항에 대한 적합성

제 1 법 또는 제 2 법을 설정하고 있는 기존 품목에 기기분석법을 적용할 때는 다음의 방법에 따른다. 먼저  $\Delta E_{tr}^*$ 를 구하는 식에 나타낸 바와 같이 색의 비교액에 대

## 현행

## 개정안

한 검색의  $\Delta E^*$ 를 구한다. 검색에 대하여  $\Delta E^*$ 가 최소가 되도록 색의 비교색으로 가장 가까운 것을 고른다. 가장 가까운 색의 비교색의 색상과 강도가 의약품 각조의 요구를 충족할 때는 검색은 의약품각조의 규격에 적합하다.

검색이 표준 스케일의 무색 쪽 끝에 있는, 즉 무색과 가장 연한 색의 비교색의 하나의 범위에 있으면, 정제수 대한 검색의  $\Delta E^*$ 를 구한다. 정제수에 대한 검색의  $\Delta E^*$ 가 정제수에 대한 색의 비교색의  $\Delta E^*$  이하이면 검색은 의약품각조의 규격에 적합하다.

### 3.3.5 $L^*a^*b^*$ 색공간 안에서의 위치 확인

측정 기기에서  $L^*a^*b^*$  색공간의 범위 안에서 검색의 실제의 위치에 대한 정보를 얻을 수 있다. 적절한 알고리즘을 써서 대응하는 색의 비교색 (검색은 색의 비교색 XY와 같다) 또는 「검색은 색의 비교색 XY에 가깝다」 또는 「검색은 색의 비교색 XY와 XZ의 사이」이 얻어진다.

## 「대한민국약전」 일반정보 신설(안) - 의견수렴용

금속 촉매 또는 금속 시약 잔류물  
측정법<sup>1)</sup>

## 머리말

이 항에서는 의약품 원료의 금속 촉매나 금속 시약 잔류물의 측정법에 대한 일반적인 방법에 대해 기술한다. 대상 원료의 화학적 조성과 대상 금속에 따라 규격 한계가 상당히 다르기 때문에 모든 검체에 대한 검액 조제법과 측정 방법을 기술하는 것은 불가능하다. 그러므로 이 항에서 기술한 요건을 충족하는 방법이면 어느 것이나 이용할 수 있다. 시스템적합성이 적절한 시험법에 의해 제시되어 있는 한 그 분석 결과는 수용할 수 있다. 어떤 방법을 처음으로 사용하기 전에 분석 담당자는 그 방법이 사용한 검체와 장치에 적절한지를 확실히 보증하여야 한다. 이러한 보증은 특정한 의약품각조에 기재되지 않은 방법에 대해서는 밸리데이션 절차를 거치거나 또는 의약품각조에 기재된 방법에 대해서는 시스템적합성 시험을 거쳐 이루어진다. 검액 조제와 측정 조작법의 선택에 대한 의사결정도가 그림 1 및 그림 2에 제시되어 있다.

## 조작법

각각의 금속, 매트릭스 및 농도에 대한 표준적인 조작법이 제시되어 있지 않기 때문에 검액 조제, 검출 방법 및 장치 변수를 포함하여 그림 1 및 그림 2에 따라서 조작법을 선택하는 것은 이용자의 책임이 된다.

그림 1의 흐름도를 이용하여 검액 조제 방법을 정하고, 그림 2의 흐름도를 이용하여 측정 방법을

정한다. 검액 조제법에서는 충분한 양의 검체를 할애하여 각각의 금속을 특정 의약품각조나 일반 시험법에 기술된 규격 한계에서 정량할 수 있어야 한다.

처음 사용하기 전에 이 항에 따라서 시스템적합성 시험이나 밸리데이션 절차에 의해 검증되어 검액 조제법과 측정방법이 적절한 것이면 모두 금속 잔류물의 측정에 이용할 수 있다. 예를 들면, 원자방출분광법<sup>2)</sup>, 원자흡광광도법<sup>3)</sup>, X선형광분광법<sup>4)</sup>, 유도결합플라스마-원자방출분광법<sup>5)</sup>, 유도결합플라스마-질량분석법<sup>6)</sup>, 비소시험법, 중금속시험법, 철시험법 등을 이용할 수 있다.

검액 조제법과 측정방법이 특정한 각조에 기재되어 있지 않은 경우에는 검액 조제법과 측정방법을 개발하여 밸리데이션을 실시하여야 한다 (그림 1 및 그림 2 참조).

## 검체 조제법

검체 조제법은 원소 분석에 있어서 중요한 사항이다. 직접 측정법을 이용하지 않은 많은 기법들은 검체 도입에 크게 의존한다.

원자화 시스템을 쓰는 경우는 검체를 원자화 도입 시스템에 도입하는 가장 일반적인 수단은 용액 분무에 의한 것이다. 이 경우 고체 검체를 원자화 시스템에 도입하기 위해서는 녹여야 한다. 검체는 적절한 용매에 녹일 수 있다. 수성 또는 묽은 질산용액이 권장되는데 다른 용매들에 비해 이들 용매가 간섭이 최소로 되기 때문이다. 검체를 녹이는 데는 염산, 플루오르화수소산, 과염소

1) Ph.Eur. 9.0의 2.4.20. DETERMINATION OF METAL CATALYST OR METAL REAGENT RESIDUES을 기반으로 작성됨.

2) atomic emission spectrometry(AES)

3) atomic absorption spectrometry(AAS)

4) X-ray fluorescence spectrometry(XRFS)

5) inductively coupled plasma-atomic emission spectrometry(ICP-AES)

6) inductively coupled plasma-mass spectrometry(ICP-MS)

산, 황산 및 과산화수소수를 여러 농도로 사용할 수 있다. 황산은 다른 용매들에 비하여 점도가 크므로 용액의 전체적인 유동성에 영향을 줄 수 있음을 고려할 필요가 있다. 선택하는 용매로는 묽은 염기, 순수한 유기용매나 묽은 유기용매, 산염기의 조합, 및 유기용매의 조합 등을 쓸 수 있다. 특히 ICP-MS를 쓰는 경우에는 순도가 높은 산, 염기 및 과산화수소수를 사용하여야 한다. 수용액에서는 탈이온 증류수를 쓴다. 물힘체를 분석에 쓰는 경우는 간섭에 대해 점검하여야 한다. 반드시 금속이 존재하지 않는 유기용매를 구할 수 있는 것은 아니기 때문에 금속 오염에 관한 한 가장 순도가 높은 유기용매를 사용하여야 한다. 특히 검체가 용액 분무를 거쳐 플라즈마에 도입되는 ICP 법에서는 용매에 기인하는 매트릭스 효과 가능성과 간섭을 고려하는 것이 중요하다. 정확성과 정밀성이 충분하지 않은 경우, 즉 ICP-AES 및 ICP-MS 분석에서는 적절한 내부표준물질을 이용하거나 표준품 매트릭스를 검체에 맞추도록 하여야 한다. 어떤 경우에도, 적절한 내부 표준물질을 선택할 때는 대상 금속, 이온화 에너지, 파장 또는 질량, 검체 매트릭스의 성질을 고려하여야 한다.

검체가 적절한 용매 어느 것에도 녹지 않는다면 여러 가지 분해법이나 회화 방법들을 채택할 수 있다. 이들 방법에는 개방 및 밀폐 용기를 사용한 핫플레이트 분해법, 회화 분해법 및 마이크로파 분해법이 있다.

사용하고자 하는 분해법의 종류에 관한 결정은 대상 금속 및 정량하고자 하는 금속의 농도 범위 뿐만 아니라 검체의 성질에 달려 있다. 개방 용기 분해법은 휘발성 금속의 분석에는 권장되지 않는다. 분해법의 적합성은 개방 용기이든 밀폐 용기이든 적합한 허용 오차 이내에서 휘발성 금속이 검체 조제 과정 중에 손실되지 않는다는 것을 검증하기 위해 회수율 시험을 거쳐 뒷받침되어야 한다. 분해 주기는 맑은 용액이 얻어지면 적합하다.

원소 분석에 쓰이는 분석용 실험기구의 종류, 재질, 전처리 및 세척방법의 선택에 대해 고려하는 것이 중요하다. 재료는 불활성이어야 하고, 특별한 용도에 따라서는 부식제, 산류 및 유기용매에

저항성이 있어야 한다. 어떤 분석의 경우, 특히 초미량 분석에서는 금속이 용기 표면에 흡착되지 않도록 조심하여야 한다. 검액이 용기에 존재하는 금속이나 이온에 의해 오염되면 부정확한 결과를 가져올 수도 있다.

부피를 측정하는 유리 기구를 국제표준화기구의 적절한 국제기준의 클래스 A의 요건에 맞지 않는 것을 쓰는 경우에는 그러한 유리 기구를 사용하는 방법에 대한 밸리데이션이나 시스템적합성 시험이 의도하는 목적에 적합하다면 쓸 수 있다.

주요: 고압 분해 용기와 마이크로파 실험 장비를 쓰는 경우에는 제조사가 제공한 안전 주의사항과 조작 설명서를 준수하여야 한다.

### 측정법

**시험법** 방법의 선택은 검체 매트릭스 및 대상 금속의 특성과 규격 한계에 주로 달려 있다. 프로그램과 파장에 관해서는 장치 제조사의 설명서에 따라 분석한다.

**시스템적합성** 시스템적합성 시험은 검체 조제와 측정 시스템이 적절한지를 확인하기 위하여 분석 당일에 실시하여야 한다.

검액 조제법의 허용기준: 맑은 용액이 얻어진 다.

측정시스템의 허용기준 : 사용한 검량선 범위 이내의 농도에서 측정된 표준액의 농도는 실제 농도에서 20 %를 초과하지 않는다.

**계산** 함유량의 계산에는 시약의 공시험 값이 고려되어야 한다. 분석을 종료하면 검체 중의 해당 금속의 농도를 검액 중의 금속 농도로부터 장치의 소프트웨어에 의해 계산한다. 계산 소프트웨어가 없거나 해당하는 일반시험법에 계산에 대한 표시가 없는 경우에는 검체 중의 해당 금속의 농도는 다음 식을 써서 용액 중의 금속 농도로부터 계산할 수 있다.

$$C = A \times V_1/m \times V_2/V_3$$

$C$  = 분석한 검체 중 금속 농도 ( $\mu\text{g/g}$ )

$A$  = 장치에서 얻은 검액 중 금속 농도의 판독 값 ( $\mu\text{g/mL}$ )

$m$  = 초기 검액 중 검체의 질량 (g)  
 $V_1$  = 초기 조제된 검체의 부피 (mL)  
 $V_2$  = 묹힌 용액의 전체 부피 (mL)  
 $V_3$  = 묹힌 용액을 만들 때 쓴 초기 조제된 검체의 부피 (mL)

### 밸리데이션 요건

아래에 기술하는 일부 밸리데이션 요건은 원자 발광분석법, 원자흡광광도법, 유도결합플라스마분석법과 같은 일반시험법에서 제시한 것들과 다를 수 있다.

선택된 조작법을 처음 사용하기 전에 시험담당자는 검체 조제와 측정방법이 금속, 검체 매트릭스 및 사용한 장치에 적절한지를 보장하여야 한다. 이것은 처음 사용하기 전에 밸리데이션 절차를 거치고 분석 당일에는 시스템적합성 시험을 실시함으로써 성취될 수 있다.

금속 잔류물에 대한 한계시험의 밸리데이션은 특이성과 검출한계를 포함해야 한다.

다음 항에서는 정량 조작법의 허용 특성을 규정하고 있다. 그러한 조작법은 적당한 표준물질을 투입한 물질을 사용한 적절한 시스템적합성 시험과 함께 밸리데이션 요건에 적합하다는 것을 실험적으로 제시하여야 한다. 어느 경우에도 검체용액의 조제 단계 이전에 시험물질에 투입되어야 한다. 예를 들면 시험물질을 분해하고자 하는 경우, 분해조작을 시작할 때 투입되어야 한다.

### 특이성

특이성은 검체 조제와 측정을 위한 분석 조작법이 존재할 것으로 예상되는 성분들(예, 운반기체, 불순물, 매트릭스)의 존재 하에 금속을 신뢰할 수 있게 측정할 수 있는지를 보증하는 능력이다.

허용기준 : 조작법은 다른 금속 잔류물, 매트릭스 성분 및 그 밖의 간섭 물질을 포함하여 존재할 것으로 예측되는 성분들의 존재 하에서 이 조작법으로 측정하고자 하는 각각의 금속 잔류물을 명확하게 평가할 수 있어야 한다. 특이성은 측정하는 금속에 대한 정확성 요건에 부합하다는 것이 제시되어야 한다.

### 범위

허용기준 : 범위는 회수율 요건에 부합하다는 것이 제시되어야 한다.

### 정확성

인증된 표준물질을 써서 정확성을 검증하거나 회수율 시험을 실시하여 검증한다.

회수율 : 회수율은 측정하고자 하는 물질의 검체에 적당한 금속 표준품을 기지의 양 (표준품의 원래의 농도가 규격값에 있더라도 의도한 규격한계의 50 - 150 % 범위에서 3 가지 농도 수준)을 투입하여 3회 반복하여 측정할 수 있다.

허용기준: 투입한 농도의 회수율은 각 농도에서 3회 반복하여 측정한 값의 평균값의 70 - 150 %이다.

### 반복성

시험검체 : 시험하는 물질의 독립된 6개의 검체에 적당한 표준품을 규격 농도로 투입한 것이거나 또는 3 가지 농도 수준으로 3회 측정하도록 만든 것

허용기준 : 두 가지 경우 모두 상대표준편차는 20 % 이하이다.

### 실험실내 정밀성

시험방법의 분석 정밀성에 대한 우연한 사항(실험실내 변동)의 영향을 확립해 두어야 한다. 실험실내 정밀성을 확립하기 위한 적합한 실험에는 날짜를 달리 하거나, 다른 장비를 쓰거나 또는 다른 분석법을 적용하거나 하여 반복성 분석을 수행하는 것이 포함된다. 실험실내 정밀성을 제시하는 데는 세 가지 실험 중 단 한 가지 실험만이 요구된다.

허용기준: 상대표준편차는 25 % 이하이다.

### 정량한계

허용기준에 적합한 가장 낮은 농도를 측정한다. 정확성 시험에서 얻은 결과를 사용한다.

허용기준 : 정량한계는 규격한계 이하이다.

### 검출한계 (한계시험에만 적용)

공시험액에서 얻은 신호보다 분명하게 다른 신호를 나타내는 가장 낮은 농도를 측정한다.

허용기준 : 검출한계는 규격한계 농도의 0.5 배 이하이다.



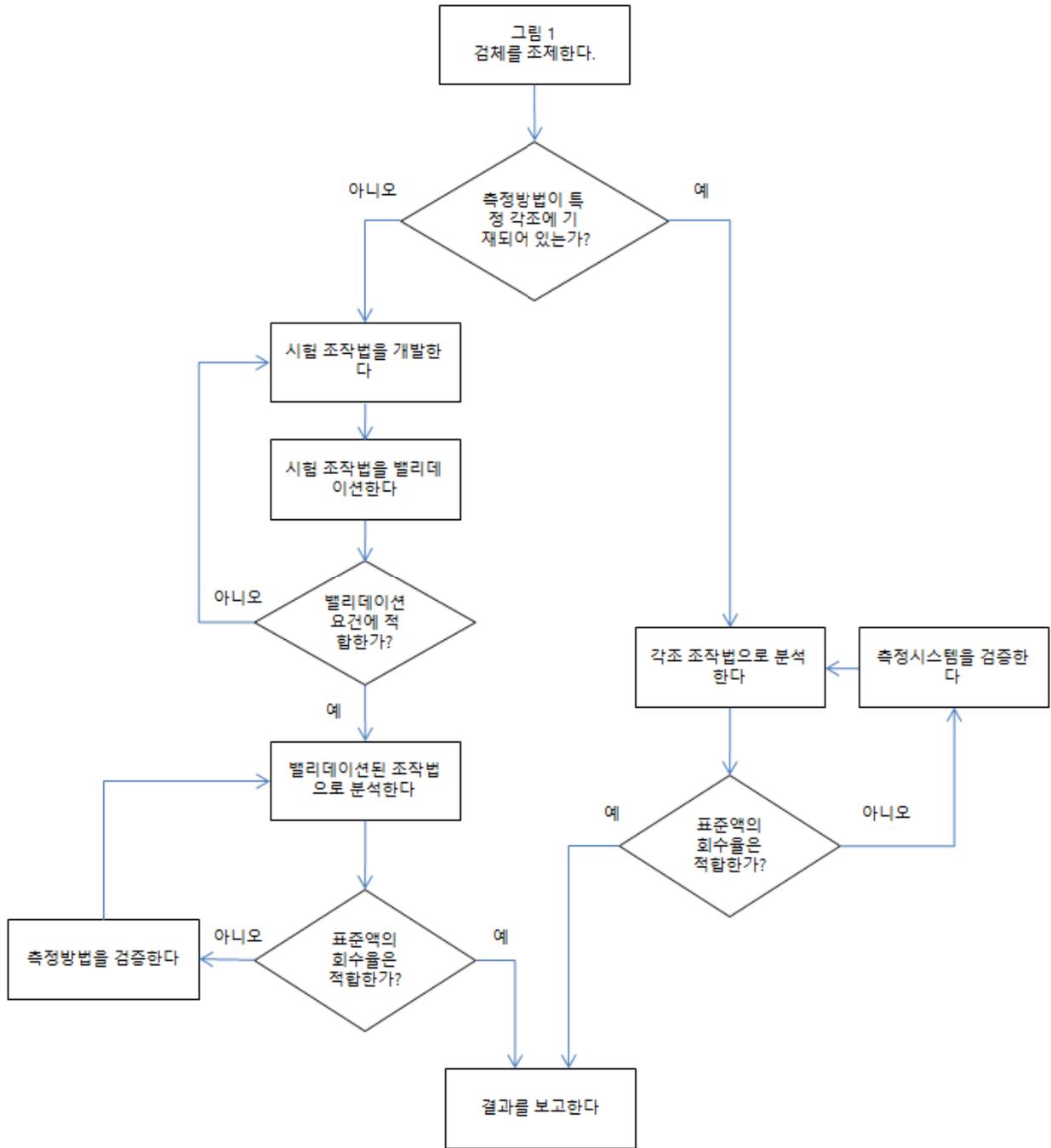


그림 2. 금속 잔류물 의사결정도: 측정법

## 완전정맥영양제 중의 미량 알루미늄 시험법<sup>1)</sup>

완전정맥영양제(TPN)는 정맥 주사용 영양제이다. 한편, 외국에서 신장 장애가 있는 환자 등의 알루미늄 독성(중추 신경계와 뼈) 발현의 문제가 지적되고 있기 때문에 이들 TPN 제제 중에 혼재하는 알루미늄에 대한 미량 측정이 필요하다고 생각된다. 미량 알루미늄 분석법에는 형광검출 액체크로마토그래프법(형광검출 HPLC법), 유도 결합 플라즈마 발광분석법(ICP-AES법) 및 유도 결합 플라즈마 질량분석법(ICP-MS법)이 사용할 수 있다. 형광검출 HPLC법의 검출 감도는 약  $1 \mu\text{g/L}$  (ppb)이지만, 특별한 부속 장치를 이용한 ICP-AES법 및 ICP-MS법을 이용하는 경우 더 높은 검출 감도를 얻을 수 있다.

TPN은 영양제이므로, 당류, 아미노산류, 전해질 등 다수의 영양 성분을 복잡한 조성으로 함유하고 있으며, 이들 공존 성분이 측정에 대한 영향을 무시할 수 없기 때문에 각각의 분석법을 채택하는 데 있어서는 특별한 주의가 필요하다.

이 일반정보에서는 분리분석법으로 액체크로마토그래프법이 널리 보급되어 있는 현실을 고려하고 TPN 중의 미량 알루미늄 분석법으로 2종의 형광성 킬레이트 시약을 이용하는 형광검출 HPLC법(퀴놀리놀 착체법 및 루모갈리온 착체법)에 대하여 기재한다.

### 퀴놀리놀착체법

시료 중의 알루미늄 이온과 퀴놀리놀 착체를 형성시키고, 액체크로마토그래프법의 형광유도체화법에 따라 시험한다.

#### 1) 검액의 조제

TPN 제제 1 mL를 정확하게 취하여 물  $10 \mu\text{L}$ 를 넣은 다음 이동상을 넣어 정확하게 10 mL로 하여 검액으로 한다.

#### 2) 검량선 작성용 표준액계열의 조제

알루미늄시험용물 1 mL씩을 정확하게 취하여 각각 알루미늄표준액 (1) ~ (5)의 각 표준액 10

$\mu\text{L}$ 씩을 정확하게 넣은 다음 이동상을 넣어 정확하게 10 mL로 하여 검량선 작성용 표준액계열(알루미늄 농도: 0, 1.25, 2.5, 5.0 및 10.0 ppb)을 조제한다.

### 3) 표준시험법

검액 및 검량선 작성용 표준액 각 0.1 mL씩을 정확하게 취하여 다음 조건으로 액체크로마토그래프법에 따라 시험하여 검량선법에 의해 검액 중의 알루미늄 농도를 구한다.

조작조건

검출기 : 형광광도계 (여기파장: 380 nm, 형광파장: 520 nm)

칼럼 : 안지름 4.6 mm, 길이 15 cm인 스테인리스강관에  $5 \mu\text{m}$ 의 액체크로마토그래프용 페닐실릴실리카겔을 충전하다

칼럼온도 : 40 °C 부근의 일정 온도

이동상 : 8-퀴놀리놀의 아세트니트릴용액(3 → 100) · 묽은 0.5 mol/L 아세트산암모늄시액(2 → 5)혼합액 (1 : 1)

유량 : 알루미늄 · 퀴놀리놀착체의 피크의 유지시간이 약 9분이 되도록 조정한다.

시스템적합성

검량선 작성용 표준액계열을 이용하여 작성된 검량선의 상관계수는 0.99 이상이다.

또, 상기의 변법으로 이동상 중에 8-퀴놀리놀을 넣지 않는 방법도 있다.

이 경우에도 검액의 조제 단계에서 8-퀴놀리놀을 넣어 알루미늄 · 퀴놀리놀 착체를 생성시킨 다음 형광검출 액체크로마토그래프법에 따라 시험하지만, 이동상 중에 킬레이트시약을 함유하지 않기 때문에 보다 안정적인 알루미늄 · 퀴놀리놀착체를 생성시킬 필요가 있다. 또, 형광검출을 위한 분석 파장이 다르기 때문에 (여기파장: 370 nm, 형광파장: 504 nm) 측정 감도에도 차이가 보여지므로 검량선의 작성은 0 ~ 25 ppb 범위가 적당하다. 그 밖에 칼럼 크기, 칼럼 온도 및 이동상도 다르지만, 검체 중 미량 알루미늄의 분석이 정확하고 재현성이 좋도록 적절한 조작조건을 설정할 필요가 있다.

### 루모갈리온착체법

1) JP17 参考情報 中心静脈栄養剤中の微量アルミニウム試験法을 기반으로 작성됨.

검체 중의 알루미늄 이온과 루모갈리온 착체를 형성시키고, 액체 크로마토그래프법의 형광 유도 체화법에 따라 시험한다.

### 1) 검액의 조제

TPN 제제 70  $\mu$ L을 정확하게 취하여 루모갈리온염산용액 0.15 mL을 정확하게 넣은 다음 알루미늄시험용pH완충액 0.6 mL를 정확하게 넣어 섞는다. 이 액을 40  $^{\circ}$ C에서 4 시간 방치한 다음 검액으로 한다.

### 2) 검량선 작성용 표준액계열의 조제

알루미늄표준액 (1) ~ (5)의 각 표준액 1 mL씩을 정확하게 취하여 각각 묽은 알루미늄시험용질산(1  $\rightarrow$  100)을 넣어 정확하게 100 mL로 한다. 이들의 액 70  $\mu$ L씩을 정확하게 취하여 각각 루모갈리온염산용액 0.15 mL 및 pH 7.2 알루미늄시험용완충액 0.6 mL를 정확하게 넣어 섞은 다음 40  $^{\circ}$ C에서 4 시간 방치하여 검량선 작성용 표준액계열 (알루미늄 농도: 0, 1.07, 2.13, 4.27 및 8.54 ppb)을 조제한다.

### 3) 표준시험법

검액 및 검량선 작성용 표준액 0.1 mL씩을 정확하게 취하여 다음 조건으로 액체크로마토그래프법에 따라 시험하여 검량선법에 의해 검액 중의 알루미늄 농도를 구한다.

조작조건

검출기 : 형광광도계 (여기파장: 505 nm, 형광파장: 574 nm)

칼 럼 : 안지름 6.0 mm, 길이 10 cm인 스테인리스강관에 5  $\mu$ m의 액체크로마토그래프용옥틸실릴실리카겔을 충전한다.

컬럼온도 : 40 $^{\circ}$ C 부근의 일정 온도

이동상 : 2-프로판올 100 mL에 묽은 pH 5.0 1 mol/L 아세트산·아세트산나트륨완충액 (1  $\rightarrow$  10)을 넣어 1000 mL로 한다.

유 량 : 알루미늄/루모갈리온착체의 피크의 유지시간이 약 5분이 되도록 조정한다.

시스템적합성

검량선 작성용 표준액계열을 이용하여 작성된 검량선의 상관계수는 0.99 이상이다.

### 주의사항

(i) 시험에 쓰는 물 및 기타 시험용 용매, 시약, 기구 등은 알루미늄 오염이 되도록 적은 것을 선

택하고, 시험실 환경의 먼지 또는 알루미늄 오염에도 주의한다.

(ii) 검체의 특성이 착체 형성에 영향을 주지 않는 것을 확인하여 둘 필요가 있다.

(iii) 알루미늄 농도가 표시된 금속성분분석용 하천수 표준물질을 써서 시험 및 시험 결과의 타당성을 평가할 수 있다.

### 표준액 및 시약시액

이 시험에는 대한민국약전에 규정하는 것 이외에는 다음의 표준액 및 시약시액을 쓴다.

(i) 알루미늄표준액 : 알루미늄시험용물 또는 알루미늄표준원액의 일정량을 취하여 묽은 알루미늄시험용질산(1  $\rightarrow$  100)을 써서 희석하여 알루미늄의 농도가 0, 1.25, 2.5, 5.0 및 10 ppm이 되도록 알루미늄표준액 (1) ~ (5)를 조제한다.

(ii) 알루미늄시험용물 : 알루미늄의 농도가 1 ppb 이하인 물을 쓴다.

(iii) 알루미늄시험용질산 : 질산. 다만, 알루미늄의 농도가 1 ppb 이하인 것을 쓴다.

(iv) 알루미늄시험용완충액, pH 7.2 : N,N-비스(2-히드록시에틸)-2-아미노에탄술폰산 106.6 g을 알루미늄시험용물 800 mL에 녹인 다음 알루미늄시험용테트라메틸암모늄히드록시드를 넣어 pH를 7.2로 조정하고, 알루미늄시험용물을 넣어 1000 mL로 한다.

(v) N,N-비스(2-히드록시에틸)-2-아미노에탄술폰산 :  $C_6H_{15}NO_5S$  흰색의 결정 또는 가루이다.

(vi) 알루미늄시험용테트라메틸암모늄히드록시드용액 :  $(CH_3)_4NOH$  알루미늄시험용으로 만든 약 25% 수용액. 다만, 알루미늄 농도가 10 ppb 이하인 것을 쓴다.

(vii) 루모갈리온염산용액 : 루모갈리온 0.86 g을 2-프로판올 300 mL에 녹이고 묽은 알루미늄시험용염산 (9  $\rightarrow$  50) 350 mL 및 알루미늄시험용물을 넣어 정확하게 1000 mL로 한다.

(viii) 루모갈리온 :  $C_{12}H_9ClN_2O_6S$  적갈색 ~ 어두운 갈색의 가루이다. 다만, 알루미늄의 농도가 1 ppm 이하인 것을 쓴다.

(ix) 알루미늄시험용염산 : 염산. 다만, 알루미늄의 농도가 1 ppb 이하인 것을 쓴다.

## 첨가제의 기능특성<sup>1)</sup>

### 서론

이미 안전한 것으로 평가되고 간주되는 첨가제는 의약품 제제화에 해당 기능을 부여하기 위해 사용되고 있다. 첨가제의 의도된 기능은 물리화학 및 생물약제학적으로 요구되는 의약품 제제의 특성을 보장하기 위해 사용된다.

첨가제의 기능성은 그것의 물리화학적 특성에 의해 결정된다. 또한 그 기능성은 제제의 구성성분들과의 복잡한 상호작용이나, 공정요인에 의해 영향을 받을 수 있다.

첨가제 기능은 특정 제형과 제조공정을 이해한 가운데 여러 분석법에 의해 평가될 수 있다. 첨가제에 대한 약전 상의 각조들은 사용자가 그 품질의 적합성을 확신할 수 있도록 설정된다. 성상, 시성치, 확인, 화학 및 미생물 순도 등은 개별 각조에 설정되어 있다. 고형제제에 사용되는 첨가제의 입도분포나 점도증강제로 사용되는 고분자 물질의 분자량과 같은 첨가제의 특정한 성질은 일반적으로 기능과 밀접하게 관련될 수 있다. 그러한 첨가제의 기능특성은, 의약품 개발에서 제조공정과 완제품의 품질특성에서 중요한 역할을 해야 하고, 조절되어야 하고, 품질규격에 포함되어야 한다. 그러한 중요한 첨가제의 기능특성은 완제의약품에 대한 중요품질특성(Critical Quality Attribute)으로 간주될 수 있다.

첨가제의 기능특성에 대한 지식은 공정분석기술(Process Analytical Technology)의 적용을 용이하게 할 수 있다.

첨가제 기능특성은 인체용 의약품 제조자들이 표준분석법에 근거한 규격을 설정할 수 있도록 각조에 포함되어 있으며, 의약품 제조자 또는 사용자에게 규격화하여 공급이 가능하다. 첨가제의 기능특성은 시험성적서 등이 약전 규격을 따르기 때문에 해당 특성을 평가하는 시험방법을 특정할 수 있다. 각조에 올라 있는 용도와 기능특성은 첨가제가 다양한 용도를 가지면서 새로운 용도가

개발되고 있기 때문에 엄격하게 정해지는 것은 아니다.

### 규제 가이드

현재 통용되는 규정에 의하면, 예를 들어 ICH Q8과 같이, 첨가제의 시판적용을 위해서는 각 선택된 첨가제 종류, 그 특성과 함유량이 의약품의 가공성이나 성능에 어떠한 영향을 미치는지가 설명되어야 한다. 첨가제의 의도된 기능을 제공하여 의약품의 유통기간 동안 성능을 발휘함을 입증해야 한다. 첨가제의 성능에 대한 정보는 첨가제의 선택이나 품질 특성을 정당화하기 위해 필요하다.

첨가제는 보통 बै치 단위로 제조되기 때문에, 동일 첨가제 제조자로 부터도 बै치간 차이의 가능성이 있을 수 있다. 다른 제조자로부터 공급되는 첨가제는 특정 제제에서의 사용에서 동일한 특성을 갖지 않을 수 있다. 따라서 동일성분 첨가제의 बै치간 또는 공급자간의 물리화학적 성질의 차이는 의약품과 제조공정 개발에 있어서 핵심적인 고려 사항이 된다. 다수의 첨가제는 천연물을 기원으로 하며 유관 화합물의 혼합물이다. 또 다른 첨가제는 산업용 합성공정으로 제조된다. 첨가제 제조자의 제조공정은 주요 사용자의 요구를 충족시키는 물리화학적 특성을 달성하는데 초점을 맞추고 있다. 하지만, 많은 경우에 있어서 첨가제 제조자는 첨가제의 의약품 용도로의 사용에 대한 제한된 지식만을 가질 뿐이다.

성공적이고, 완전한 제제화를 위한 핵심은 주성분과 첨가제 자체의 물리화학적 성질을 이해하는 것이고, 다음으로 어떻게 그들이 제제와 공정상의 다른 성분들과의 상호작용 하는지를 이해하는 것이다. 의약품 개발 동안 제조 공정과 의약품 성능에 중요한 성질들은 정의되고, 첨가제의 중요 성질이 위험기반평가법 등에 의해 정의되면, 의약품 개발에서 물리화학적 성질의 편차를 포함하는 중요물질특성(Critical Material Attributes)의 허용 가능한 범위가 정해질 수 있다. 마찬가지로, 첨가제의 기능특성에서의 우려는 첨가제 제조자에 의해 조절 가능한 성질들이 아니라 이것을 벗어나는 변동성에 있다. 보통 첨가제 변동성의 영향을 감소시키기 위해 의약품의 완전한 제조공정 설계는 중요하다.

1) Ph.Eur.9.0의 5.15. Functionality-related characteristics of excipients를 기반으로 작성됨.

물리화학적 품질의 평가와 중요 특성을 관리하기 위한 규격설정은 기본적인 첨가제 기능특성과는 별개로 의약품 개발의 한 부분이다. 이 개발은 의약품 개발의 규제 가이드라인과 설계공간 (Design Space) 내에서 물질특성의 허용범위를 확립하는 것에 근거하여 고려되어야 한다.

### 물리적 등급

고체입자인 첨가제는 다양한 물리적 등급이 첨가제 공급자에 의해 조절된다(예를 들어 입자도 분포). 하지만, 이러한 첨가제들의 기능특성은 고체상태나 입자자체로부터 비롯되는 광범위한 성질들과 관련되어 있다.

고체입자의 특성들은 예를 들면 입자크기분포, 비표면적(specific surface area), 부피밀도, 흐름성, 적심성과 흡습성을 포함한다. 크기범위에 의존하여, 입자크기분포는 체과분석 또는 레이저 광 회절법에 근거한 기기분석에 의한 방법으로 측정이 가능하다. 기체흡착에 의한 비표면적측정과 같은 방법은 Brunauer-Emmett-Teller (BET) 원리에 근거하고 있다. 분체의 흐름성과 부피밀도를 평가하기 위한 방법은 약전 상의 흐름성평가, 부피밀도 및 탭밀도 평가법에 근거하여 이루어 질 수 있다. 고체상태의 특성은 적심성(물과 입자들간의 상호 작용)에 영향을 미칠 수 있다. 고체상태 특성의 예로는 결정다형, 유사다형, 결정성과 밀도를 포함하여 고형제제의 개발에서 고려되어야 한다.

### 화학적 등급

서로 다른 화학적 등급의 첨가제는 자연유래, 반합성 또는 합성 기원의 것들이다. 개별 각조는 일반적으로 첨가제의 화학적 조성을 관리한다. 예를 들어 식물유나 계면활성제에서의 지방산의 조성이 있다. 공정서 상의 특정한 고분자 물질의 각조들은 해당 고분자의 다양한 특성들인 구조 (단일구조, 블록구조, 공구조), 중합정도, 그리고 분자량과 분자량 분포, 치환정도 등을 다루고 있다. 이러한 등급에 따른 다양성은 첨가제의 기능에 커다란 영향을 미치며, 의약품 개발 동안에 연구되고, 최종 완제품의 성능과 제조 공정과 관련하여 중요한 특성의 허용 가능한 범위가 설정되어

야 한다.

### 각조에서의 기능특성 부분

첨가제의 각조는 기능특성으로 일컬어지는 부분을 담고 있다. 이 부분은 사용자를 위한 정보들이고, 첨가제의 사용과 관련된 것으로 알려진 특성을 기술하고 있다. 이 부분은 단순히 각조에 대한 보충내용이 아니고, 의약품 제조자들은 첨가제 기능특성에 대한 정보가 어떻게 의약품의 제조 공정이나 개발에서 적용되는지에 대해 충분한 이해를 해야 한다.

기능특성에 대한 정보는 다음과 같이 다양한 방식으로 주어질 수 있다.

- 기능특성의 명칭
- 기능특성의 명칭과, 공정서상의 일반정보를 참조한 추천되는 평가방법
- 기능특성의 명칭과, 관리해야할 설정값과 추천되는 평가방법

의약품 제조자가 특별한 의약품 제제에 사용되는 등급을 규격화하기 위한 기능특성 부분을 각조에 추가하여 담을 수 있다. 기능특성 부분은 첨가제의 주된 사용과 관계된 현행의 지식을 반영하도록 되어 있다. 다양한 사용목적과 새로운 용도를 지속적으로 개발하고 있는 몇몇 첨가제의 관점에서, 각조에서의 기능특성 부분은 완성되기 어렵다. 다만, 특정 특성을 밝히기 위해 사용되는 시험방법은 그 목적을 충족시키는 것으로 알려진 추천되는 방법이 사용될 수 있고, 또 다른 적합한 방법의 사용도 가능하다.

### 약전조화

많은 첨가제 각조는 유럽과, 일본, 미국 간의 약전조화에 따른다. 유럽약전의 각조에 기능특성 부분을 새롭게 도입하는 것은 조화된 각조의 제공이 달라질 수 있음을 의미한다. 유럽약전에서 품질 및 기능 모두와 관련되는 것으로 여겨지는 물리화학적 특성의 시험들은, 다른 두 약전들과는 다르게, 각조에 수재되도록 요구한다. 그러한 다른 각조의 내용은 의약품 제조자를 위한 첨가제 특성의 규격화에 부정적 영향을 미친다. 현행의

규제 가이드는 완제품의 성능이나 제조 공정에 영향을 미치는 중요한 특성들만을 규정하고 규격화하도록 추천한다. 그러한 세 가지 약전상의 서로 다른 규제환경이 약전의 조화 상태에 영향을 미치지 못하고 각조의 내용이 다르게 설정되도록 한다.

### 최종멸균의약품의 매개변수기반 출하 (파라메트릭 릴리스)<sup>1)</sup>

최종 멸균을 적용할 수 있는 의약품이나 의료 기기는 원칙적으로  $10^{-6}$  이하의 무균성 보증 수준을 얻을 수 있는 조건에서 멸균을 하여야 한다.  $10^{-6}$  이하의 무균성 보증 수준은 물리적 및 미생물학적 방법에 따른 멸균 공정의 검증을 통해 입증할 수 있는 것이며, 무균 시험법에 의해 입증할 수 있는 것은 아니다. 국외에서는 1997년경부터 습열 멸균법, 방사선법 등으로 멸균한 의료기기에는 매개 변수 기반의 출하가 요구되었다. 최종 멸균법에 의해 제조되는 무균 의약품에도 멸균 의료기기와 같은 멸균 밸리데이션 및 무균성 보증 수준 등이 적용되어 있는데, 매개 변수 기반의 출하는 보급되지 않았다.

이 일반정보는 최종 멸균법을 적용하는 무균 의약품에 대해 오염 검출 확률이 낮은 무균 시험법을 실시하지 않고, 멸균 공정의 중요 멸균 매개 변수를 적절하게 관리하여  $10^{-6}$  이하의 무균성 보증 수준을 담보하는 "매개 변수 기반 출하"를 실현하기 위해 밸리데이션 및 일상 관리 등 필요한 사항을 제시한다. 이때 관리하는 중요 멸균 매개 변수는 멸균 공정의 효과 및 제조 공정 중의 미생물 관리에 관한 종합적인 이해를 기반으로 제품 품질에 대한 리스크에 따라, 선정되고 밸리데이션된다. 이를 통해 매개 변수 관리를 통해 매개 변수 기반 출하를 실현할 수 있다.

우리나라에서는 최종 멸균 의약품에 대한 매개 변수 기반 출하의 사례가 거의 없기 때문에 매개 변수 기반 출하의 채용은 일상과는 다른 멸균 시설이나 기술이 필요하다고 생각되는 경향이 있다. 이 일반정보는 매개 변수 기반 출하의 채용을 권장하고 널리 촉진할 목적으로 그 요점을 정리하였다. 또한, 무균 의약품의 제조 관리 및 품질 관리에 관한 공정 밸리데이션을 포함한 일반적인 사항에 대해서는 이것들에 대해 상세하게 기술한 법령, 고시 등을 참조하기 바란다.

1) JP17 参考情報 最終滅菌医薬品のパラメトリックリリース를 기반으로 작성됨.

## 1. 용어

이 법에서 사용하는 용어의 정의는 다음과 같다.

**1.1 매개 변수 기반 출하** : 최종 제품의 무균 시험 결과에 따른 것이 아니라 밸리데이션 결과와 GMP 요구 사항에 대한 적합성 확인을 토대로 멸균 공정의 중요 매개 변수(온도, 습도, 압력, 시간, 선량 등)를 포함하여 제조 과정에서 수집된 정보를 조사하여 출하 여부를 판단하는 것.

**1.2 최종 멸균법** : 제제를 용기에 충전한 다음 멸균하는 방법이며, 멸균 후의 미생물의 사멸을 정량적으로 측정 또는 추측할 수 멸균법. 보통 적절한 멸균 지표체를 이용하는 등  $10^{-6}$  이하의 무균성 보증 수준을 담보하는 조건에서 실시한다.

**1.3 무균성 보증 수준 (SAL)** : 멸균 후 생육 가능한 1 개의 미생물이 제품에 존재하는 확률.  $10^{-n}$ 으로 나타낸다.

**1.4 중요 멸균 매개 변수** : 멸균 공정 매개 변수 중 그 변동이 무균성 보증 수준에 영향을 미치는 물리적 매개 변수.

**1.5 멸균 지표체** : 멸균 배치마다 적재 피멸균물 속에 넣어 피멸균물의 멸균 확인 또는 보조적으로 사용되는 것. 물리적 (선량계 등), 화학적 [화학적 지표체 (CI) 등], 생물학적 (생물학적 지표체 (BI) 등) 지표체를 말한다.

**1.6.  $F_0$ 값** : 멸균 기준 온도 121.1 °C로 했을 때, D 값을 10 배 변화시키는 온도 변화의 도수로 정의되는 z 값을 10 °C로 가정하고, 전체 가열 공정의 치사계수 (L)를 적분하여 얻어진 멸균 열량을  $T_b$ 에서의 변환 시간 (분)으로 나타낸 것.

$$L = \log^{-1} \frac{T_0 - T_b}{z} = 10^{\frac{T_0 - T_b}{z}}$$

$T_0$ : 멸균기 내 또는 피멸균물 내의 온도

$T_b$ : 멸균 기준 온도 (121.1 °C)

$$F_0 = \int_{t_0}^{t_1} L dt$$

$t_1 - t_0$  = 처리 시간 (분)

**1.7. 위험 평가** : 위험 관리 과정 중에서 위험에

관한 결정을 뒷받침하는 정보를 정리하는 계통적인 과정. 해저드의 특성과 그 해저드에의 노출에 따른 위험 분석 및 평가로 구성된다. 이 방법에서 위험란 용기 마개 시스템의 안전성을 포함하여 기대하는 무균 보증 수준을 만족하지 않는 최종 멸균 제품을 가리킨다. 해저드는 이러한 위험을 일으키는 잠재적인 요인을 가리킨다.

## 2. 멸균물의 출하 판정

매개 변수 기반 출하로 출하되는 최종 멸균 의약품의 멸균 밸리데이션, 중요 멸균 매개 변수를 포함한 공정 관리 기법, 무균성 보증 수준 등의 개념은 기존의 최종 멸균 의약품과 동일하다. 가장 큰 차이는 오염 검출 확률이 낮은 무균 시험 성적으로 출하 판정을 하지 않는 것이다. 매개 변수 기반 출하에도 중요 멸균 매개 변수의 기록의 조사가 포함된다. 미리 중요 멸균 매개 변수를 정하여 그 허용 범위 내에서 멸균이 이루어졌는지를 확인한 다음에 출하 판정을 하는 절차를 정하여 문서화해 두어야 한다.

매개 변수 기반 출하에 의한 출하 판정이 내려지는 제품은 다음의 항목을 포함하여 무균성을 확인한다.

- 1) 배치 제조 기록을 확인할 것.
- 2) 중요 멸균 매개 변수의 기록이 허용 범위 내에 있을 것.
- 3) 정해진 제품 적재 형태로 멸균이 이루어질 것.
- 4) 멸균 지표체 (BI, CI 등)를 사용하는 경우 그 시험 성적이 적절할 것.
- 5) 멸균 전 제품의 생물 부하가 허용 기준값 이내일 것.
- 6) 필요에 따라, 제조 환경의 미생물 평가 데이터가 허용 기준값 이내일 것.

조사 또는 확인 결과, 허용 범위로부터 이탈이 있었을 때는, 무균 시험 결과의 적부에 관계없이 출하하는 것은 인정되지 않는다.

## 3. 적용 멸균법 및 그 관리 항목

매개 변수 기반 출하에 적용하는 멸균법은 미생물에 대한 멸균 기구가 충분히 해명되어 있고, 그 중요 관리 항목도 명확하게 되어 있는 한편 적절한 물리적 및 미생물학적 방법에 의해 그 멸균

표 1 습열 멸균법에 의한 최종 멸균 의약품의 매개 변수 기반 출하의 관리 항목 및 관리 빈도 (참고)

관리 항목		관리 빈도
중요 멸균 매개 변수	<ul style="list-style-type: none"> <li>온도(관리 포인트의 타당성은 미리 밸리데이션을 한다)*</li> <li>멸균기 내의 압력*</li> <li>소정의 온도에서의 유지 시간*</li> <li>열 이력(보통 F<sub>0</sub>값으로 표기)*</li> </ul>	배치마다
중요 공정 특성	<ul style="list-style-type: none"> <li>피멸균물의 적재 형태*</li> <li>진공 탈기의 프로필(해당하는 경우에 실시)</li> </ul>	배치마다
멸균 매체의 품질 (포화 증기의 경우)	<ul style="list-style-type: none"> <li>과열도</li> <li>건조도</li> <li>비응축성 가스 농도</li> <li>화학적 순도 (필요에 따라 관리 항목에 추가한다)</li> </ul>	정기적 권장 빈도: 1~2회/년
멸균 매체의 품질 (증기·공기 혼합, 열 수의 경우)	<ul style="list-style-type: none"> <li>화학적 순도 (필요에 따라 관리 항목에 추가한다)</li> </ul>	정기적 권장 빈도: 1~2회/년
일반 유틸리티	<ul style="list-style-type: none"> <li>멸균기 속에 복압 등을 위해 도입하는 공기의 품질 (필요에 따라 관리 항목에 추가한다)</li> <li>냉각을 위해 사용하는 물의 품질(필요에 따라 관리 항목에 추가한다)</li> </ul>	정기적 권장 빈도: 1~2회/년
멸균 장치	<ul style="list-style-type: none"> <li>중요 계기의 교정 (온도계, 압력계, 타이머, 기록계, 기타)*</li> <li>멸균기 몸체의 밀봉성</li> <li>진공 성능 (필요에 따라 관리 항목에 추가한다)</li> <li>무부하 상태에서의 온도 분포</li> <li>그 밖에 기계 장치로서 필요한 유지 관리 항목</li> </ul>	정기적 권장 빈도: 1~2회/년

\* 매개 변수 기반 출하가 적용되는 멸균 사이클에서도 필수 관리 요건

공정을 밸리데이션할 수 있어야 한다. 이 일반정보는 기본적인 멸균법으로 일반정보의 "최종 멸균법 및 멸균 지표체"의 고압증기법 및 방사선법(감마선 조사 멸균, 전자선 조사 멸균)를 제시하지만, 중요한 멸균 매개 변수를 관리할 수 있고, 10<sup>-6</sup> 이하의 무균성 보증 수준을 항시적으로 보증할 수 있는 경우에는 다른 멸균법도 적용할 수 있다. 이미 승인된 최종 멸균 의약품에 매개 변수 기반 출하를 적용하고자 할 때는 규제 당국의 허가를 받는다.

### 3.1 습열 멸균법

습열 멸균법은 일반적으로 널리 사용되는 고압 증기 멸균 및 그 밖의 습열 멸균이 있다.

본 방법의 중요한 멸균 매개 변수로는 온도, 압력 및 소정의 온도에서의 유지 시간이 있다. 따라서 보통의 멸균 공정 관리에서는 온도, 압력 및 유지 시간을 상시 감시하여 측정해야 하며, 이를 위한 측정 장치는 멸균 설비의 사양으로서 포함되어 있어야 한다. 습열 멸균의 중요 멸균 매개

변수 등에 대한 관리 항목 및 관리 빈도를 참고로 표 1에 나타낸다.

### 3.2 방사선법

방사선법은 전리 방사선의 조사에 의해 미생물을 살멸하는 방법을 말한다. 전리 방사선에는 <sup>60</sup>Co 등의 방사성 동위원소에서 방출되는 감마(γ)선 및 전자 가속기에서 발생하는 전자선과 제동 방사선(엑스선)이 있다. 감마선은 이차적으로 발생하는 전자로 세포를 사멸시키는 반면, 전자선은 전자 가속기에서 직접 발생하는 전자로 세포를 사멸시킨다. 따라서 일반적으로 전자선 멸균의 처리 시간은 감마선 멸균에 비해 짧지만, 감마선에 비해 투과력이 떨어지기 때문에, 피멸균물의 밀도와 두께를 충분히 고려할 필요가 있다. 방사선 멸균의 경우, 멸균 공정의 관리 수단은 주로 선량계(dosimeter)를 써서 피멸균물체의 흡수 선량을 측정하는 것이기 때문에, 선량 출하라고도 한다. 방사선 멸균법의 중요 멸균 매개 변수 및 관리해야 할 유틸리티 및 제어 장치의 관리 항목

표 2 방사선 멸균법의 주요 멸균 매개 변수, 유틸리티 및 제어 장치 (참고)

	감마선 조사 멸균	전자선 조사 멸균
중요 멸균 매개 변수	<ul style="list-style-type: none"> <li>· 흡수선량</li> <li>· 피멸균물의 적재 형태 (밀도)</li> <li>· 조사 시간</li> <li>· 그 밖의 필요 사항</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· 흡수선량</li> <li>· 피멸균물의 적재 형태 (밀도)</li> <li>· 전자 빔 특성 (평균 전자빔 전류, 전자 에너지, 주사 폭)</li> <li>· 조사 시간(컨베이어 속도 또는 사이클 타임)</li> <li>· 그 밖의 필요 사항</li> </ul>
관리해야 할 유틸리티 및 제어 장치	<ul style="list-style-type: none"> <li>· 선량 측정 시스템</li> <li>· 기타</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· 전자 빔 감시 장치</li> <li>· 벨트 컨베이어</li> <li>· 선량 측정 시스템</li> <li>· 기타</li> </ul>

을 참고로 표 2에 나타낸다.

4. 멸균 밸리데이션

매개 변수 기반 출하의 채용에 있어서는 적격성이 확인된 멸균기와 조사 장치를 써서 밸리데이션을 실시하고 10<sup>-6</sup> 이하의 무균성 보증 수준을 과학적으로 증명할 수 있는 중요한 멸균 매개 변수와 그 허용 범위를 결정한다. 또한 일상적으로는 이 허용 범위를 만족시키는 조건에서 멸균되고 있는지를 모니터하고, 그 결과를 정기적으로 조사한다.

- 1) 멸균에 필요한 기기는 설계 적격성 평가 (DQ), 설치 적격성 평가 (IQ), 운전 적격성 평가 (OQ) 후 성능 적격성 평가 (PQ)를 실시한다.
- 2) OQ에서는 대표적인 멸균 조건에서 운전할 수 있는지 확인하기 위해 습열 멸균의 경우는 무부하 상태에서의 온도 분포, 온도의 균일성, 진공 성능, 압력 조정 기능을, 방사선 멸균에서는 선량의 균일성 등을 확인한다.
- 3) 멸균 방법 및 조건은 제품의 적합성에 따라 적절한 방법과 매개 변수를 설정한다. 멸균 조건의 설정에는 다음과 같은 방법 중 하나를 채택한다. 또한 멸균 밸리데이션을 실시할 때는 표 3에 나타내는 ISO 규격도 참고한다.
  - 하프사이클법
  - 오버킬법
  - 생물 부하/BI 병용법
  - 절대 생물 부하법
  - 방사선 멸균법의 경우는 ISO 11137-2에 근거한 방법

표 3 멸균 관련 ISO규격 및 JIS규격

멸균법	ISO규격
방사선 멸균	ISO 11137-1: 2006 ISO 11137-2: 2013 ISO 11137-3: 2006
습열 멸균	ISO 17665-1: 2006
CI	ISO 11140-1: 2014
BI	ISO 11138-1: 2006 ISO 11138-3: 2006
포장재	ISO 11607-1: 2006 ISO 11607-2: 2006
미생물학적 시험	ISO 11737-1: 2006 ISO 11737-2: 2009

- 4) PQ에서는 열 침투성 시험 및 BI 챌린지 시험 등을 실시하여 적재 형태의 결정, 핫 스팟, 콜드 스팟의 유무를 확인한다. PQ의 결과를 바탕으로 10<sup>-6</sup> 이하의 무균성 보증 수준을 증명하는 매개 변수와 그 허용 범위를 결정한다. 또한 멸균 대상 제품의 종류 및 특성, 멸균의 배치 크기, 멸균 사이클의 특성 등에 따라 제품과 적재 형태를 그룹핑한 뒤에 PQ를 실시하여도 된다.
- 5) 멸균 사이클에서 허용되는 이탈의 범위나 기록의 백업의 조건 등을 정할 때는 충분히 위험 평가를 실시하고, 그 타당성을 제시한다.
- 6) 정기적인 재밸리데이션을 일반적으로 1회/년의 빈도로 실시한다. 정기적인 재밸리데이션은 예상 제품이나 적재 형태를 고려하고, 멸균 장치별로 결정한 매개 변수의 유효성을 확인한다. PQ와 마찬가지로 그룹핑을 하여 실시하여도 된다.

7) 제품의 적합성 또는 무균성 보증에 영향이 있는 변경을 할 때는 사전에 멸균 밸리데이션을 실시하고, 변경 후에도  $10^{-6}$  이하의 무균성 보증 수준을 증명할 수 있다는 것을 보여준다. 무균성 보증에 영향을 미치는 변경에는 멸균 대상이 되는 의약품의 조성, 용량, 포장 형태, 적재 형태, 멸균 매체의 공급 조건, 멸균 장치의 구조 및 생물 부하에 대한 영향을 줄 가능성이 있는 변경 등이 포함된다.

## 5. 일상적인 관리

### 5.1 일상적인 관리의 일반 요구 사항

- 1) 멸균 대상 제품에 대해서는 멸균하지 않은 것과 멸균이 완료된 것이 혼동되지 않도록 적절한 조치를 강구한다.
- 2) 멸균이 완료된 제품에 대해서는 필요에 따라 재 오염을 방지하기 위한 조치를 강구한다.
- 3) 멸균에 관련되는 공정 관리, 유지 보수 관리, 가스, 공기, 물 등의 공급, 멸균 확인 등에 관한 절차 및 관리 항목 등은 모두 문서화한다.
- 4) 최종 멸균 조건을 결정하기 위하여 수행한 밸리데이션 결과에 근거하여 멸균 공정의 실시에 관한 상세한 절차를 정하여 문서화하고 이를 준수한다. 이러한 절차서는 다음 항목을 포함한다.
  - ① 일상의 멸균 관리에 필요한 중요한 멸균 매개 변수, 관리 항목 및 그 허용 범위
  - ② 멸균 공정이 그 요구 사항에 부합하는지의 판정 방법 및 판단 기준
  - ③ 각종 기록과 그 보관에 관한 절차의 규정
  - ④ 이탈이 발생했을 경우의 조치 방법
  - ⑤ 제품별 적재 형태 (연속식 멸균 장치의 경우는 제외)
  - ⑥ 약액 조제 후 또는 여과를 병용하는 경우는 약액을 여과한 다음 멸균을 시작할 때까지의 시간이 소정의 범위 내인 것의 확인
- 5) 정기적인 재밸리데이션, 유지 관리, 교정, 장치의 시험 항목 등을 그 구체적인 절차 및 빈도와 함께 문서화한다.
- 6) 생물 부하의 시험 방법 및 해당 멸균 방법에 대해 저항성이 강한 미생물의 검출 방법을 정하여 문서화한다.

7) 해당 멸균 방법에 대해 저항성이 강한 미생물을 검출하였을 때의 조치 방법을 정하여 문서화한다.

8) 멸균 공정의 확인에 적절한 멸균 지표체를 사용하여도 된다. 멸균 지표체의 사용에 있어서는 사양, 유효성, 사용 방법의 타당성 등을 검증하여 문서화한다.

### 5.2 일상적인 관리 방법

- 1) 일상적인 관리는 정해진 절차에 따라 멸균 배치마다 실시한다.
- 2) 멸균 공정이 규정의 허용 범위 내에서 달성된 것을 입증하기 위해 모든 데이터를 기록한다. 또한 각 기록은 책임자에 의해 확인, 승인을 받는다.
  - ① 멸균 공정을 실시한 날짜, 공정의 시작 및 종료 시각
  - ② 사용한 멸균 장치
  - ③ 적용한 멸균 조건
  - ④ 멸균 공정의 물리적 매개 변수의 이력에 관한 기록
  - ⑤ 멸균의 판정 기준과 판정 결과
  - ⑥ 피멸균물의 특정 및 적재 패턴
  - ⑦ 멸균 공정을 실시한 작업원의 이름
- 3) 설정된 절차, 경보 기준값, 조치 기준값, 매개 변수의 허용 범위 등을 이탈한 경우에는 정해진 절차에 따라 적절하게 조치한다.
- 4) 멸균 공정 및 멸균 공정을 지원하는 시스템의 유지 관리에 관한 기록을 갖추고 관리한다.
- 5) 멸균 사이클의 중요 멸균 매개 변수의 제어, 계측, 기록에 사용되는 장치는 교정 대상 기기로 하여 그 교정 빈도 및 허용 오차를 정하고, 공적 표준기와 결부된 표준기로 교정한다. 또한 멸균 공정을 지원하는 제어, 계측 기기에 대해서도 마찬가지로 취급한다.
- 6) 멸균 후의 제품 보관은 그 품질을 손상시키지 않을 것. 보관 장소, 보관 방법, 보관 환경, 보관 기간 등을 미리 정하고, 그에 따라 적절하게 관리한다.

### 5.3. 미생물의 관리 프로그램

무균 의약품에서는 멸균 전 제품에 존재하는 생물 부하, 적용하는 멸균법에 대한 내열성 균의 유무, 및 검출한 균의 저항성을 파악, 평가하고 관

리하는 것이 중요하다. 즉, 여기서 말하는 생물 부하 시험이란 미리 정해진 방법 및 빈도에 의해서 멸균 개시 전까지 생물 부하의 수를 미생물 한도 시험법의 생균수 시험 또는 그것을 대신하는 방법을 써서 측정하고, 필요에 따라 검출된 미생물의 성장 검사, 내열성 균의 유무, 혹은 해당 멸균법에 대한 저항성을 조사하는 것이다. 살균 전 제품의 생물 부하 시험은 배치마다 실시한다. 다만, 오버킬법을 채용한 경우에는 생물 부하 시험을 적절하게 설정한 빈도로 실시해도 된다.

### 5.3.1. 생균수 시험

이 시험은 미생물 한도 시험법의 생균수 시험을 준거하고, 검체의 채취 시점부터 당해 의약품의 멸균 공정 개시까지의 시간을 고려하여 실시한다. 해당 의약품의 멸균 전 제품에 대해 미리 정한 양을 시험한다. 시험은 무균적 관리를 기본으로 하고, 규정된 채취 단위량의 전체량을 가지고 멤브레인필터법으로 실시한다. 검체 전체량을 쓰는 것이나 멤브레인필터법으로 시험하는 것이 곤란한 경우는 그 이유를 명확히 한 다음 다른 방법을 채택한다.

### 5.3.2 내열성 균 시험

이 시험은 멸균 전 제품 중의 내열성 균 (포자)의 유무를 확인하기 위한 스크리닝 시험이며, 필요에 따라 실시한다. 해당 의약품의 멸균 전 제품에 대해 미리 정한 양을 시험한다. 시험은 무균적 관리를 기본으로 하여 규정된 채취 단위량의 전체량을 가지고 실시한다. 검체는 수욕에서 80 ~ 100 °C, 10 ~ 15 분간 가열한다. 이 검체의 전체량을 멤브레인필터법으로 시험한다. 검체 전체량을 쓰는 것이나 멤브레인필터법으로 시험하는 것이 곤란한 경우는 그 이유를 명확히 한 다음 다른 방법을 채택한다. 또한, 배양 조건은 미생물 한도 시험법의 생균수 시험을 따른다.

### 5.3.3. 균종 동정

생균수 시험 또는 내열성 균 시험에서 얻은 균에 대해서는 필요에 따라 동정한다. 멸균에 대해 강한 저항성을 가진 균은 포자 형성균이며, 포자 형성균을 정확하게 동정할 필요가 있다. 동정 방법에는 표현 형질에 의한 분류 방법 (간이 동정 키트 등을 사용), 균체 성분의 검출 (지방산 조성 과 단백질 조성 등) 및 유전자 정보 등을 이용한

동정 방법 등이 있다. 동정은 적어도 속을 명확하게 밝히고, 그 특징을 정보로서 파악한다. 또한 얻어진 동정 결과는 멸균 저항성 시험, 혼입 경로의 추정 및 생물 부하의 저감을 위한 제어에 활용한다.

### 5.3.4 멸균 저항성 시험

내열성 균 시험에서 내열성 균이 얻어진 경우, 적절한 포자 형성 배지를 선택하고 포자를 형성시킨다. 형성된 포자를 써서 포자액을 조제하고 제품 중에 있어서 멸균 저항성의 지표값인 D 값 (필요에 따라 z 값)을 측정한다. D 값의 측정은 ISO 11138을 참고하여 제품의 멸균 온도에 대해 실시한다. 또한 제품 중에서의 D 값보다 높은 값이 얻어지는 용액을 미리 알고 있는 경우는 그 용액을 D 값 측정에 써도 된다.

D 값의 측정이 곤란한 경우에는 그 사유를 명확히 한 다음,  $10^6$  개 이상/제품의 포자액을 조제하여 해당 제품의 멸균 조건의 절반 이하의 멸균 시간으로 가열 한 다음 무균시험법의 멤브레인필터법 (다만, 배지는 대두 카제인 소화 액체 배지를 쓴다)에 따라 음성임을 확인함으로써  $10^{-6}$ 의 무균성 보증 수준이 충족되는 것을 보증한다.

### 5.4 멸균 지표체

멸균 지표로 쓰는 것으로, BI, CI 및 선량계 등이 있으며, 멸균 공정을 판단하는 하나의 매개 변수로 사용한다. 일상의 공정 관리에 BI, CI 또는 선량계를 쓸 때는 중요한 매개 변수에 반응하는 적절한 것을 쓴다. 또한 제품 또는 모의 제품에의 부하 형태 등은 가동 성능 적격성을 확인할 때 쓴 것과 동등한 것으로 한다.

## 정제의 압축 특성<sup>1)</sup>

### 1. 배경

정제는 경구 약물 전달을 위해 가장 널리 사용되는 제형이다. 정제의 장점은 제조상의 경제성, 환자 편의성, 복약 순응도가 우수하다는 것이다. 정제는 다른 제형에 비해 우수한 물리적 또는 화학적 안정성을 제공할 수 있다.

분체의 압축은 정제의 제조에 있어서 중요한 공정이다. 비록 이 공정은 1세기 이상 동안 꾸준히 사용되어 왔지만, 제제의 처방 개발과 제조에 있어서 분체 압축과 관련된 문제는 지속적으로 발생되고 있다. 일반적인 문제로는 캐핑(capping), 라미네이팅(lamination), 높은 마손도, 펀치 표면 또는 다이 벽에서의 분말의 스틱킹(sticking), 정제의 배출 과정에서의 응력에 대한 불충분한 기계적 강도를 포함한다. 일부 제제는 보통 생산량이 비교적 작은 생산 규모 제조에서 적절한 압축 특성을 나타내지만 이후 생산규모 증대 과정에서 문제를 발생시킬 수 있다.

압축된 정제의 특성은 물질의 특성 및 공정 매개 변수 모두에 민감하다. 사용된 장비의 특성과 환경 온도 및 습도 또한 정제 압축에 영향을 미치는 핵심 요소이다. 입자 크기, 입자 모양, 표면 질감, 결정성 및 수분 함유량은 결합 강도 및/또는 결합 면적에 영향을 주어 분체의 제정 성능에 영향을 미친다. 또한, 입자 경도, 탄성, 점탄성, 가소성 및 입자의 부서짐(brittleness)과 같은 분체의 기계적 성질은 정제 강도에 영향을 준다. 활택의 정도는 분말 압축에 영향을 미치는 또 다른 중요한 요소이다. 활택제는 일반적으로 압축 이전의 최종 단계에 첨가되어 압축 및 정제 배출 중의 마찰력을 감소시킨다. 그러나 첨가된 활택제는 정제의 기계적 강도 및 용출이나 방출 속도에 악영향을 미칠 수 있다.

이 일반정보는 정제 압축 분야에 대한 현재의 이해와 표준화된 압축 시험 과정 및 용어 사용에 대한 지침을 제공하기 위해 정제 압축의 특성 평가를 위한 시험 방법론에 대해 설명한다. 비록 여기에 설명되어 있는 기본 개념이 캡슐 충전의 플러그 형성 및 롤러 압축과 같은 다른 과정에도

적용될 수 있지만, 이 일반정보는 타정에 초점을 맞추고 있다.[주 - 용어는 타정에 일반적으로 사용되는 국제 단위 시스템(SI)으로 정의한다.]

### 2. 압축 단계

분체의 압축 거동은 응력, 변형 정도(즉, 변형), 변형률과 같은 압축 과정의 측면뿐만 아니라 재료의 물리적 및 기계적 특성에 의해 결정된다. 그러므로 압력, 변형, 변형률의 지식은 압축 과정 중 분체의 거동을 이해하는 데 매우 중요하다. 정제의 대부분은 “일축 분말 압축(uniaxial powder compression)”에 의해 제조된다. 즉, 각 정제는 수직면에서 위아래로부터 접근하는 두 개의 견고한 펀치를 사용하여 견고한 다이 안에 국한하여 성글게 충전된 분말을 치밀화함으로써 형성된다. 이 정제의 형성 과정은 그림 1에서와 같이 주로 네 단계로 설명된다.

1. 입자 재배열
2. 압축
3. 압축 해제
4. 배출

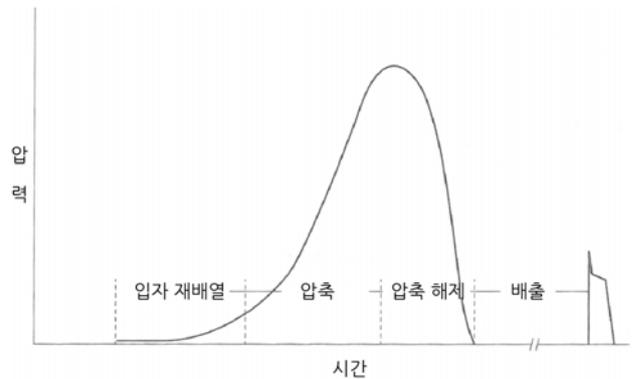


그림 1. 분체 압축의 단계(아랫펀치 압력)

첫 번째 단계, 즉 입자의 재배열(particle rearrangement) 단계에서는 입자가 일반적으로 미끄러짐, 회전 또는 병진 이동을 통해 위치를 변화시킴으로써 유의한 비가역적인 변형 없이 분말 속의 공극을 감소시키거나 제거한다. 입자가 최대의 재배열 상태에 도달한 첫 단계의 끝 부분에서 분체는 일반적으로 공극 부피가 감소하기 때문에 초기의 분말 상태보다 현저히 조밀하다. 압착(compact) 부피를 더 줄이려면 입자의 변형이 필요하다.

1) USP의 <1062> TABLET COMPRESSION CHARACTERIZATION을 기반으로 작성됨.

두 번째 단계인 압축(compression) 중에 입자는 다른 입자, 다이 벽 또는 펀치 표면과의 접촉점에서 변형된다. 이 단계에서 압축 압력은 급격하게 증가하게 되고, 분말의 밀도가 높아짐에 따라 부피가 감소한다. 압력을 받는 동안 입자는 처음으로 탄성 변형을 받게 된다. 접촉점에서의 기계적 성질과 응력에 따라 입자는 계속해서 다양한 정도로 깨지게 되고 소성 변형을 일으킬 수 있다. 파편화(fragmentation)가 두 번째 단계에서 일찍 일어나면 파편의 일부는 다시 재배열될 수 있다. 그러나 분말이 견고하게 되면 입자의 이동은 상대적으로 제한된다. 대부분의 약제용 원료의 경우, 소성 변형은 압축 공정의 중요한 부분으로 입자들 사이의 접촉 영역이 증가하게 되고 압착 강도의 증가에 기여한다. 파편화에서 생성된 입자들의 청정 표면도 높은 압착 강도의 증가에 기여한다. 많은 제약용 분체의 변형 거동과 얻어진 정제의 기계적 성질 또한 압축 속도(펀치 속도) 및 분말이 일정한 부피에서 압력이 유지되는 시간의 길이(머무름 시간)에 민감하다. 전분과 같은 속도 민감성 분체의 정제 밀도와 인장 강도는 타정 속도에 의존하는데, 속도가 빠를수록(즉, 머무름 시간이 짧을수록) 일반적으로 강도가 낮은 저밀도 정제를 형성한다. 두 번째 단계의 끝부분은 일반적으로 압축 압력이 가장 높은 시점이 된다.

세 번째 단계인 압축 해제(decompression)에서는 펀치가 후퇴하여 축 방향의 펀치 압력이 감소된다. 압축 해제 중에 축 방향의 압력이 0으로 감소함에 따라 남아 있는 다이 벽 압력은 일반적으로 방사 방향으로 존재한다. 이 단계에서 입자는 압력과 입자의 기계적 성질에 따라 주로 탄성 회복(elastic recovery)이 일어난다. 탄성 회복은 압축 중에 분체가 겪는 탄성변형에 대한 정보를 제공한다. 지나친 탄성 회복은 입자 간의 결합을 감소시킬 수 있으며, 정제의 기계적 강도를 현저하게 감소시킬 수 있다. 이상과 같은 세 단계는 동일하게 정제 제조의 압축 압력이 낮은 예비 압축 단계에 적용되고, 본 압축 단계의 전 단계로서 가해진다.

네 번째 단계인 배출(ejection) 중에는 정제는 일반적으로 아랫펀치에 의해서 다이로부터 밀려 나온다. 정제가 다이로부터 드러나게 되면, 정제의 배출된 부분은 탄성 회복(즉, 다이 벽의 잔류 압력의 방출)으로 인해 방사상으로 자유롭게 팽

창한다. 정제의 아래쪽은 다이 벽에 의해 제약을 받기 때문에 정제 내부와 및 정제-다이 계면의 가장자리에 상당한 전단 응력이 발생할 수 있다. 심한 경우, 이 전단 응력은 정제 라미네이션 또는 캐핑을 초래할 수 있다. 치밀하고 결함이 없는 압축물의 형성은 압축 중 입자 간 결합을 형성하는 입자의 능력과 이러한 결합이 압축 해제 및 배출 단계 중에 탄성 팽창을 견딜 수 있는 능력에 달려 있다. 펀치와 다이 세트의 모양 및 크기도 이들이 압축 중에 밀도와 응력 분포에 영향을 미치기 때문에 압축 정제의 특성에 영향을 줄 수 있다. 예를 들어 압축 열량 측정법을 통한 압축 공정의 열역학은 분체 압축의 또 다른 중요한 측면이며, 이는 계측 타정기를 써서 연구할 수 있다.

### 3. 정제의 압축 특성 측정 장비

다양한 압축 방법이 제약용 분체의 압축 특성 규명에 사용되어 왔다. 각 방법에는 장점과 한계점들이 있다. 분말 압축 특성의 규명을 위해 압축 압력(응력)이 분말에 가해지면 응집력이 있는 압착물이나 정제를 형성한다. 압축 압력을 가하기 위해 사용되는 부하 시스템은 여러 가지로 설계될 수 있다. 제약 산업에서 쓰는 일반적인 압축 기기로는 유압식 압축기, 연구용 계측 타정기, 타정용 에뮬레이터(emulator), 압착 시뮬레이터 및 생산용 계측 타정기가 있다.

#### 3.1 유압식 타정기

유압식 타정기가 사용되는 경우, 일반적으로 최대 유압 값만이 조절 가능하다. 일반적으로 압축 및 압축 해제 속도들은 정확하게 제어되지 않으며 이러한 과정은 몇 초 또는 그 이상의 시간에서 일어난다. 이러한 장치로 제조된 정제는 강도 및 밀도뿐만 아니라 마손도, 붕해 또는 용출과 같은 다른 성능 특성에 대해 시험할 수 있다. 이러한 장치는 원료와 제제 처방을 비교하기 위한 압축 데이터는 제공하지만, 고속 제정 중의 타정 성능을 예측하기는 어렵다.

#### 3.2 연구용 계측 타정기

연구용 계측 타정기는 편심 단발식 타정기와 회전식 타정기의 두 가지 기본 설계가 있다. 편심 단발식 타정기는 일반적으로 기계적으로 구동되

며, 윗편치를 사용하여 사인 곡선의 위치 거동으로 정제를 압축하고, 아랫편치는 보통 압축 주기 동안 고정된다. 연구용 회전식 타정기는 생산 규모의 타정기의 규모를 줄인 것으로, 한 쌍의 압축롤 아래로 통과하는 윗편치와 아랫편치의 이동을 통해 정제를 압축한다. 또한 편치 헤드의 기하학적 구조 (즉, 곡면 및 평면 영역)는 회전식 타정기에서의 편치 위치 거동의 형태에 영향을 미친다.

### 3.3 타정기 에뮬레이터

타정기 에뮬레이터는 이것이 압축 롤을 사용하여 편치를 함께 움직여 정제를 형성한다는 점에서 회전식 타정기와 유사하다. 그러므로 편치의 변위-시간 프로파일은 회전식 타정기의 전형적인 예를 보여준다. 그러나 압축 궤적이 선형이기 때문에 타정기의 압축 주기의 시간은 회전식 타정기보다 길다.

### 3.4 압착 시뮬레이터

압착 시뮬레이터는 유압식 또는 기계식 힘을 사용하여 편치를 움직이는 단발식 타정기이며 컴퓨터에 의해 주어진 고속 타정기의 변위 프로파일에 일치시키도록 설계되어 있다. 또한 압착 시뮬레이터는 편치 위치의 어떤 거동도 시뮬레이션을 할 수 있도록 프로그래밍을 할 수 있어 원료의 기본적인 특성 규명에 유용하다.

### 3.5 생산용 계측 타정기

또한 생산용 계측 타정기는 압축 롤 구조를 사용하여 정제를 성형한다. 많은 수의 압축 스테이션을 써서 생산 능력을 증대할 수 있고, 다층정이나 유핵정을 생산할 수 있다.

## 4. 새김

정제는 다양한 새김의 크기와 형태로 제조될 수 있다. 기본적인 원료 특성 규명을 위해 흔히 쓰이는 새김의 형태는 평면, 경사진 모서리가 있는 평면, 볼록한 모양의 정제를 성형하는 표준 원형 오목새김이다. 기술적 및 상업적 고려 사항을 토대로 다양한 새김 형태가 제제의 생산에 사용될 수 있다. 새김은 돌출새김을 하여 (즉, 편치 표면 위에 돌출된 표시), 압축 정제에 오목새김을 만들 수 있다. 분말 압축 특성 및 제조 공정 매개 변수

에 따라, 정제의 새김 구조는 정제의 기계적 특질에 영향을 줄 수 있다.

## 5. 편치 변위-시간 프로파일

다양한 편치 변위-시간 프로파일을 생성하는 데 정제의 압축 장비가 사용될 수 있다. 그림 2는 기본적인 원료 특성 규명에 사용되는 가장 단순한 세 가지의 프로파일을 보여준다.

압축된 분말의 특성은 압축 압력, 압축 속도 및 압축 프로파일을 비롯한 여러 인자에 따라 달라진다. 압축 실험은 하나의 운동하는 편치와 하나의 고정된 편치, 또는 하나의 운동하는 윗편치 및 고정 베이스 (즉, 아랫편치가 없음), 또는 독립적으로 움직이는 두 개의 상하 편치 (양면 압축)로 수행된다. 압축의 설정 및 매개 변수는 측정된 압축 특성에 영향을 줄 수 있으므로 결과를 보고할 때는 실험의 세부 사항을 명시하는 것이 중요하다. 일반적인 압축 프로파일은 다음과 같다.

- 톱니형 편치 변위-시간 프로파일을 생성하는 선형 압축 및 압축 해제 단계 (그림 2A)
  - 정사각형 편치 변위-시간 프로파일 (그림 2B)
  - 회전식 타정기의 전형적인 수정된 사인 곡선형 편치 변위-시간 프로파일 (그림 2C)
- 한 개의 편치 (단면 압축)이든 또는 두 개의 편치 (양면 압축)이든 이들 프로파일을 따를 수 있다. 가해진 실제 힘뿐만 아니라 변위-시간 프로파일을 정확하게 측정하기 위해서는 정밀도가 높은 장비, 및 어떤 경우에는 시스템의 변형에 대한 보정 (즉, 편치 및 그 밖의 기계 구성 요소의 탄성 변형)을 필요로 한다. 대부분의 생산 규모의 타정기의 편치 변위-시간 프로파일은 사인 곡선 및 사각형 프로파일들의 조합으로 압축 및 압축 해제 단계들이 사인 곡선형 프로파일을 따르고 그 단계들 사이에 머무름 시간(드웰 타임)을 나타내는 편평한 부분이 있다.

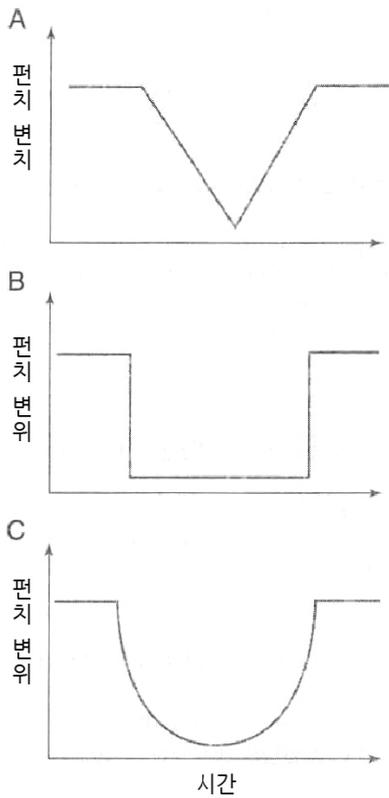


그림 2. 펀치 변위 - 시간프로필 ; A) 튕날형 프로파일, B) 사각형 프로그램, C) 수정된 사인 곡선형 프로파일  
 펀치변위 - 시간에 대한 하나의 곡선만을 표시한다  
 (예, 윗편치의 이동)

## 6. 정제의 기계적 강도

정제의 강도는 입자-입자의 결합력 및 실제의 접촉 영역 (예를 들어, 입자 사이의 표면 위에서의 인력이 뚜렷한 표면적)에 의해 일차적으로 영향을 받는다. 입자 표면이 근접하게 될 때, 입자 간 상호 작용 (예를 들어, 반데르발스 힘)은 최대가 되고 일반적으로 강한 입자 간 결합을 유도한다. 정제의 기계적 강도는 정제가 파괴되기 이전에 유지할 수 있는 최대 응력 (압축이든 또는 인장이든)을 측정하여 정량화 할 수 있다. 일반적으로 사용되는 시험은 두 개의 가압 판 사이에 정제를 놓고 정제를 파괴시키는 데 필요한 힘을 측정한다. 이 시험은 정제의 파괴력 (tablet breaking force)으로 설명된다. 원형의 단면적을 갖는 종래의 원형 정제의 경우, 정제의 지름을 가로 질러 하중이 가해지며, 때때로 지름 부하 (diametral loading)라고 불린다. 3점 또는 4점 굽힘 시험 (three-point or four-point bending tests)과 같은 다른 방법도 사용할 수 있지만 정제가 더

복잡한 장비와 분석이 필요할 수 있기 때문에 제조 부서에서는 그다지 사용되지 않는다. 이 시험으로 측정된 정제의 강도는 제약 산업에서 "경도 (hardness)"라고 하는데, 정확한 용어는 "파괴력"이다. 재료 과학에서 경도는 표면의 침투나 압입에 대한 저항 (예 : 모스 경도, 압입 경도 또는 영구 변형 압력)으로 언급 된다. 정제의 파괴력의 수치는 제품 개발을 이끄는 하나의 척도로서 그리고 품질 관리 기준으로서 역할을 한다. 정제의 강도는 다음을 포함한 여러 요소에 의해 영향을 받을 수 있다.

- 정제의 크기 및 모양 : 파괴력은 정제의 크기 및 모양에 의해 영향을 받기 때문에 정제의 기계적 강도를 정량화하기 위한 보다 신뢰할 수 있는 매개 변수는 인장 강도이다. 단순한 모양을 가진 원통형 또는 볼록한 정제의 경우, 지름 시험 (diametral test)으로 인장 강도를 계산할 수 있다.
- 상대 밀도 : 정제의 강도는 분체가 압축되어 상대 밀도가 증가함에 따라 커진다.
- 시간 및 저장 조건 : 정제는 환경 조건 (예 : 상대 습도)에 의해 완화하거나 영향을 받을 수 있으므로, 재현성 있는 강도를 측정하기 위해서는 시험 전에 정제 보관 조건과 보관 기간을 정해 두어야 한다.
- 처방 조성 및 제조 공정 : 개개 성분은 고유한 기계적 성질을 가지며, 경우에 따라서는 이러한 성질이 다른 성분의 기계적 성질에 영향을 미칠 수 있다. 예를 들어, 제조 장비에 대한 부착성을 줄이기 위해 쓰는 활택제를 첨가하면 입자 간 결합을 감소시킬 수 있다. 또한 과도한 혼합이나 지나친 과립화와 같은 제조 공정상의 문제는 정제 강도에 영향을 줄 수 있다.

정제 압축은 붕해, 용출 및 마손도와 같은 정제의 성능 특성에 영향을 미칠 수 있으며, 정제의 기계적 강도에도 영향이 나타난다. 일반적으로 강도가 낮은 정제는 붕해와 용출이 보다 빠를 뿐만 아니라 마손도도 더 커진다.

## 7. 정제의 공극과 교체 분율

사실상 모든 정제의 압착물은 빈 공간(세공)을 포함한다. 정제의 공극은 세공이나 빈 공간으로 이루어진 정제 속의 부피에 대한 하나의 척도이다. 타정 특성을 정량적으로 규명할 때 정제의 공극률을 고려하는 것이 매우 중요한데, 이는 공극

률이 측정된 압착물의 특성에 상당한 영향을 미치기 때문이다. 상대 밀도라고도 부르는 정제의 고체 분율은 하나의 압착물 중 고체 물질의 부피를 나타내는 척도이며, 식 1을 써서 계산할 수 있다. 정제의 고체 분율 및 공극률은 식 2와 같이 서로 관련된다. 어떤 물질의 진밀도는 모든 공극을 제외한 단위 부피당 평균 질량 (예 : g/cm<sup>3</sup>)이다. 제약용으로 관심 있는 유기 분말의 진밀도는 일반적으로 1.0-1.7 g/cm<sup>3</sup> 범위인 반면, 무기 성분은 2.0-3.0 g/cm<sup>3</sup> 범위에 있다.

$$\text{고체 분율} = \frac{\text{정제의 밀도}}{\text{물질의 진밀도}} = \frac{\text{정제의 질량}}{\text{정제의 부피}} \div \frac{\text{물질의 질량}}{\text{물질의 진밀도}} \quad (1)$$

$$\text{공극률} = 1 - \text{고체 분율} \quad (2)$$

정제의 단순한 기하학적 형태 (예를 들면, 원형의 평면)는 연구 목적으로 종종 사용되는데, 그 크기 측정을 통해 정제의 부피를 간단하게 측정할 수 있다. 더 복잡한 정제 모양의 경우는 정제의 부피를 측정하는 대체 방법(예 : 엔벨로프의 부피를 정량화하는 기기 사용)이 사용될 수 있다. 일반적인 의약품 정제는 원료의 성질 및 정제 제조 조건에 따라 0.1 내지 0.4의 공극률을 갖는다. 공극률이 0이라는 것은 모든 세공이 제거된 이론적인 정제 물질에 해당하는 것이고, 이로 인해 압착물은 완전히 고체 물질(즉, 고체 분율 = 1)로만 이루어질 것이다. 압축 압력이 증가함에 따라, 입자 재배열 및 변형을 통해 세공이 제거되고, 압축 해제 후 정제의 심한 탄성 회복이 정제의 균열이나 다른 결함을 유발하지 않는 한 정제의 공극률은 감소한다.

**8. 가공성 프로파일**

정제의 파괴력은 종종 압축력의 함수로 측정된다. 압축력에 대한 파괴력의 상관성을 나타내는 그림은 회전식 타정기에서와 유사한 압축 조건 (즉, 타정 속도 및 압력) 하에서 제조된 일정한 정제 크기, 형태 및 무게를 갖는 타정 거동의 변화를 모니터링하는 데 유용하다. 이 경우에 정제 파괴력과 압축력 사이의 상관성은, 그것이 종종 정제의 압축을 모니터링하는 데 생산 부서에서 채택되는 척도가 되기 때문에, 가공성이라는 용어로 사용된다. 가공성 프로파일의 예는 그림 3을 참조하기

바란다.

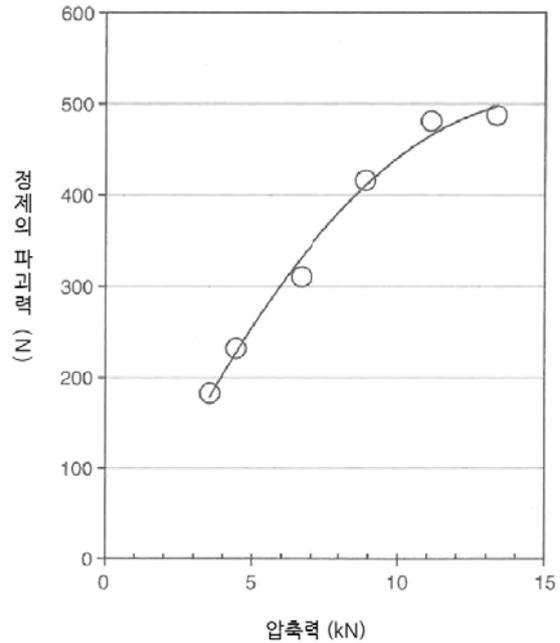


그림 3. 가공성 프로파일의 예

**9. 타정성 프로파일**

정제의 파괴력은 제조 부서에서는 가치가 있지만 정제의 기계적 강도를 정량화하기 위해서는 정제의 인장 강도로 대체되어야 하고, 압축력은 압축 압력 (펀치 팁의 단면적당 압축 압력)으로 대체되어야 한다. 이렇게 변경을 하면 정제 크기, 두께 및 무게가 압축 데이터 분석에 미치는 영향을 최소화할 수 있다. 정제의 인장 강도와 압축 압력 사이의 관계를 "타정성"이라고 한다. 일반적으로 정제의 인장 강도는 압축 압력이 증가함에 따라 초기에는 증가한다. 정제의 구성에 따라, 인장 강도는 계속 증가하거나 보다 높은 압력에서는 점차로 감소할 수 있다. 또한 정제의 인장 강도가 압력의 증가에 따라 줄어들 수 있는데, 이러한 현상은 과압축으로 알려져 있다. 이와 같이 압력의 증가에 따라 정제의 강도가 감소하는 것은 종종 높은 압축력에서 발생하는 일부 원료의 타정 장애의 결과이다. 분체의 타정성 거동의 다양성 때문에 가능하면 단일 압력 대신에 일련의 압축 압력 하에서 제조된 정제의 인장 강도를 측정하는 것이 도움이 된다. 이것은 분체의 타정 특성을 정확하게 규정하는 데 도움을 줄 것이다. 사용 가능한 자원이나 원료가 제한적일 때는 규정된 인장 강도 (예 : 1 MPa)의 압착물을 얻기 위해

필요한 압축 압력이 다른 분체들의 압축 특성을 비교하는 데 이용될 수 있다. 의약품 원료의 타정성은 전형적인 압축 압력의 범위에서 식 (3)으로 나타낼 수 있다. 이 식에서  $K$ 와  $B$ 는 실험 상수이다.

$$\log(\text{인장 강도}) = K \log(\text{압축 압력}) + B \quad (3)$$

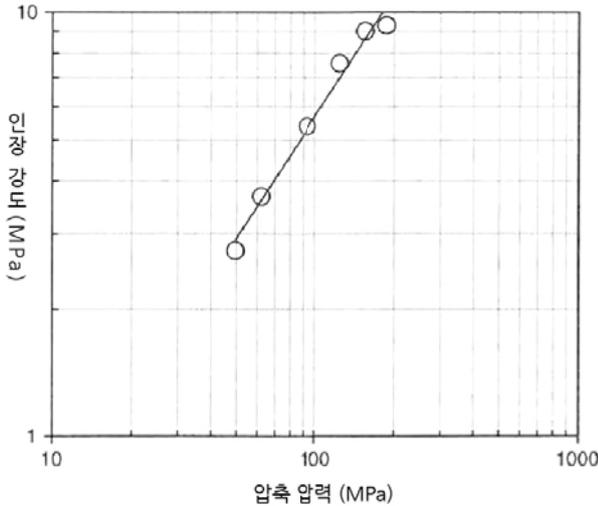


그림 4. 타정성 프로파일의 예

### 10. 압축성 프로파일

압축성은 압축 압력에 대한 정제의 고체 분율(또는 공극률)의 의존성을 말한다. 압축성 곡선은 압축 압력의 증가에 따른 정제의 고체 분율을 플롯하여 얻을 수 있다. 압축성 프로파일의 예는 그림 5를 참조하기 바란다. 많은 제약용 원료에 대해서는 정제의 일반적인 고체 분율 범위에 걸쳐 식 (4)가 압축성을 나타내는 데 사용될 수 있다. 식 (4)에서  $a$ 와  $b$ 는 실험 상수이다.

$$\log(\text{압축 압력}) = a \times (\text{고체 분율}) + b \quad (4)$$

특정한 고체 분율(예, 0.85)을 가진 압착물의 형성에 필요한 압축 압력은 다양한 제약용 원료들을 비교하는 데 사용될 수 있다. 일부를 제외하고 대부분의 제약용 분체는 이러한 고체 분율로 압축될 수 있고, 하나의 기준 고체 분율은 정제의 특성 측정값들의 비교 평가를 가능하게 하기 때문에 기준 고체 분율로 0.85를 사용하면 편리하다. 기준 고체 분율에 대한 다른 값은 필요에 따라 사용될 수 있다.

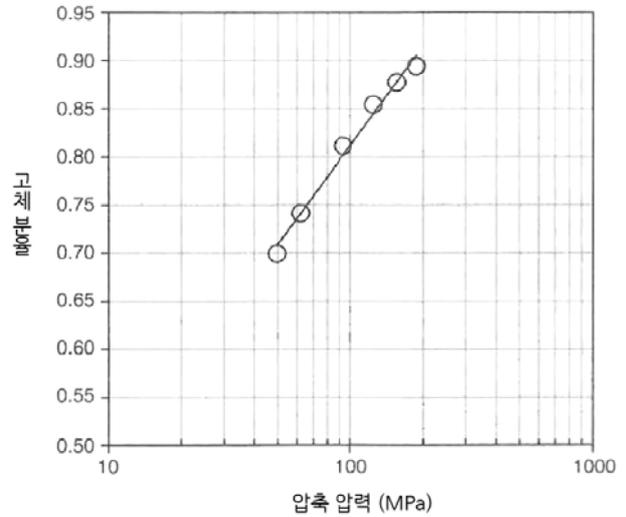


그림 5. 압축성 프로파일의 예

또한 압축성은 압축 압력에 대한 정제 공극률의 로그 값의 선형적인 의존성을 예측하는 헤켈(Heckel) 방정식(식 5)을 써서 표시되어 왔다. 식 (5)에서  $K$ 와  $B$ 는 실험 상수이다.

$$-\ln(\text{공극률}) = K \times (\text{압축 압력}) + B \quad (5)$$

그러나 헤켈 방정식은 (압력 대 로그 공극률이 직선적이지 않은 낮은 압력의 영역에서는 분체 압축성을 충분히 설명하지 못한다는 점에서 지나치게 단순화되어 있다. 이에 따라 수정된 헤켈 방정식과 드루커-프라거 캡 모델(Drucker-Prager Cap Model)과 같은 보다 정교한 모델들이 분체 압축성을 기술하여 분체의 상태와 정제의 상태 사이의 변환을 설명하는 데 있어서 보다 신뢰성이 높은 것으로 입증되었다.

### 11. 압착성 프로파일

인장 강도와 고체 분율(또는 공극률) 사이의 관계를 "압착성"이라고 한다. 일반적으로 정제의 인장 강도는 고체 분율의 증가에 따라 기하급수적으로 증가하며, 분체의 압착성은 리슈케위치-더크워스(Ryshkewitch-Duckworth) 식(식 6)으로 표시된다. 이 식에서  $k$ 와  $A$ 는 실험 상수이다.

$$\log(\text{인장 강도}) = k \times (\text{고체 분율}) + A \quad (6)$$

이러한 관계는 압착물 중 세공이 많거나 크면 압착성을 약화시키기 때문에 이 관계식은 정성적으로 합리적이다. 게다가 이 관계식은 분체의 타정 성능을 더 잘 이해하는 데 있어서 정제의 공극률 측정의 중요성을 강조한다. 예를 들어, 정제의 낮은 인장 강도가 높은 공극률(고체 분율)과 관련될 때, 제정 장애를 극복하는 효과적인 전략은 변형성이 매우 높은 첨가제를 첨가하여 분체의 가소성을 증가시키고 정제의 공극률을 감소시키는 것이다. 압착성 프로파일의 예는 그림 6을 참조하기 바란다.

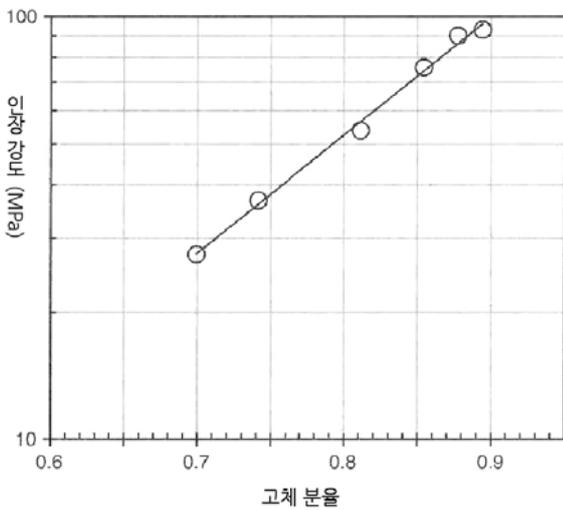


그림 6. 압착 프로파일의 예

12. 정제의 압축 프로파일

그림 7은 인장 강도, 압축 압력 및 고체 분율 (또는 공극률) 및 관련 타정 매개 변수들 간의 관계를 도시한다. 인장 강도, 압축 압력 및 고체 분율 (또는 공극률) 간의 관계는 그림 8과 같이 3차원으로 표시할 수 있다. 여기서 3차원 플롯의 3면은 타정성, 압축성 및 압착성을 나타낸다.

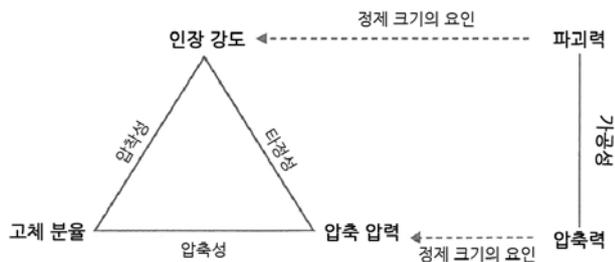


그림 7. 압축 데이터 분석을 위한 타정-매개 변수들의 관계

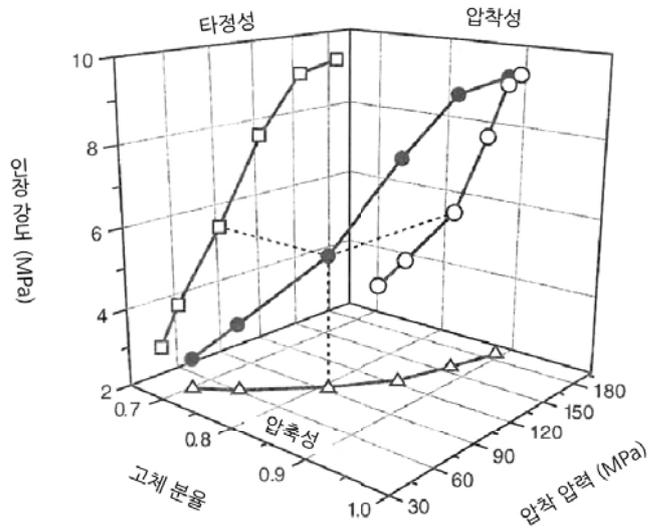


그림 8. 삼차원의 압축 프로파일

13. 기계 속도의 민감성

압축 속도의 영향은 다른 압축 속도로 제조된 압착물의 특성을 비교함으로써 평가할 수 있다. 유압기, 회전식 타정기 또는 압착 시뮬레이터를 써서 다양한 압축 속도를 얻을 수 있다. 기본적인 물질 평가를 위해, 인장 강도, 경도, 그리고 공극률과 같은 정제의 물성이 식 (7)을 이용하여 분체의 변형 속도 민감성(strain rate sensitivity (SRS))을 정량화하는 데 사용할 수 있다.

$$\text{압력속도 민감성 (SRS)} = \frac{\text{특성}_{(SR2)} - \text{특성}_{(SR1)}}{\text{특성}_{(SR1)}} \quad (7)$$

- SR1 = 낮은 변형 속도(low strain rates) (예, 느린 압축 속도)
- SR2 = 높은 변형 속도(high strain rates) (예, 빠른 압축 속도)

14. 결론 및 권장 사항

정제의 압축은 제제의 조성, 원료의 특성, 제조 공정의 매개 변수, 환경 조건, 장비 및 새김 설계에 의존하는 복잡한 과정이다. 분체의 압축 거동에 대하여 심도 있게 이해하기 위해서는 분체의 입자 크기와 모양, 고체의 형태 및 수분 함량에 대한 지식을 확보하는 것이 도움이 된다. 이러한 요인들을 적절하게 제어하고 표현하지 못하면 획득한 데이터들은 정제로의 분체 압축 특성을 정

확하게 규정짓는 데 의미가 없다. 따라서 이러한 특성들은 정제 압축 결과를 해석하는 데 항상 고려되어야 한다. 표 1은 제약용 고체의 압축 특성 규명에 일반적으로 사용되는 매개 변수의 예를 보여준다.

**용 어**

- 가공성 프로파일(manufacturability profile): 가해진 힘에 따라 압축체의 파괴 강도가 변하는 것을 나타내는 프로파일.
- 경도(hardness): 파괴 강도를 참조할 것.
- 고체 분율(solid fraction): 겉보기 밀도를 고체의 절대 밀도로 나눈 값으로, 때로는 상대 밀도라고도 한다.  
고체 분율 = (1 - 공극률).
- 공극률 또는 공극 분율(porosity or void fraction): 물질 중의 빈 공간의 척도. 이것은

- 공극의 분율을 전체 부피로 나눈 값이다. 공극율은 0과 1 사이의 범위이거나, 또는 0 %와 100 % 사이의 범위에 있다.
- 기계적 특성(mechanical properties): 응력이 가해질 때의 물질의 특성. 예를 들어, 인장강도, 항복 강도, 가소성, 부서러짐, 경도, 탄성계수 및 굽힘성 등이 있다.
- 라미네이션(lamination) : 정제가 둘 또는 그 이상의 층으로 갈라지는 현상.
- 머무름 시간(dwel time): 압축 롤이 펀치 헤드의 편평한 부분과 접촉하는 시간의 길이(ms). 흔히 회전식 압축 과정을 수정된 사인 곡선형 펀치 변위-시간 프로파일로 나타내는 데 사용된다.
- 부서러짐(brittleness): 일반적으로 매우 신속하게 입자나 압착물의 균열로 이어지는 성질.
- 소성변형(plasticde formation):고형체의 모양이 파열되지 않고 영구적으로 변화하는 것으

**표 1. 분체 압축특성을 평가할 때에 특형해야 하는 중요한 매개변수**

실험 매개 변수	매개 변수 값	일반적으로 사용되는 매개 변수의 예 <sup>a</sup>
새김 유형	명시한다	둥글고 편평한 형태, 표준 둥근 오목면
새김 크기	명시한다	8 mm, 10 mm, 13 mm
압축 속도	명시한다	정/분, 0.03 mm/초, 300 mm/초
펀치 변위-시간 프로파일	명시한다	툽니형, 정사각형, 사인 곡선형, 단면, 양면
압축 압력 범위	명시한다	25-300 MPa
고체 분율 범위	명시한다	0.6 - 0.95
정제 특성(무게, 크기)	명시한다	정제 두께, 정제 지름
분체 평형	명시한다	20°, 40% 상대습도 (RH)
활택화	명시한다	유형; 다이 외부; 다이 내부, %
정제 보관(시간, 온도, 습도)	명시한다	없음; 20℃ 24시간, 40% RH
정제 압축기 배열	명시한다	예압 설정이 있거나 없거나
<b>데이터 분석</b>		
압축성	특정한다. [주: 가능하다면, 전체 곡선 선택]	특정 고체분율에서의 압축력( $\sigma_c$ )
압착성		특정 고체분율에서의 인장강도 ( $\sigma_x$ )
타정성		특정 $\sigma_c$ 에서의 $\sigma_c$ 또는 특정 $\sigma_x$ 에서의 $\sigma_c$
배출력		특정 $\sigma_c$ 에서의 배출력
압력 속도 민감성(SRS)	명시한다	SRS = (P2-P1)/P2, P2 = 300 mm/초 에서의 평균 항복 압력 P1 = 0.33 mm/초 에서의 평균 항복 압력 툽니펀치 변위-시간 프로파일

<sup>a</sup> 이들 예는 참고값이며 모든 원료에 적합한 것은 아니다. 이들 예는 분체 특성 규명을 규정된 값으로 간주해서는 안 된다.

로, 이러한 변형은 입자의 부피가 변화하지 않고 일어난다.

- 소성(plasticity): 소성 변형을 참조할 것.
- 스티킹(sticking): 압축 후에 타정기의 펀치나 다이의 표면에 물질이 달라붙는 현상.
- 압력(pressure): 단위 면적당 가해진 힘 (MPa)으로 이 정보에서는 응력과 같은 뜻으로 사용된다.
- 압입 경도(Indentation hardness) : 단단한 물체에 압력이 가해졌을 때 영구적으로 변형(압입)되는 것에 대한 표면의 저항.
- 압착 시뮬레이터(compaction simulator) : 컴퓨터를 이용하여 고속 압축기의 힘-변위 프로파일과 일치하도록 설계되어 있는 펀치의 변위를 제어하기 위해 일반적으로 유압기를 써서 분체를 압축할 수 있는 장치.
- 압착 에뮬레이터(compaction emulator): 압축 매개 변수가 적용될 수 있는 정제 압축 형태를 물리적으로 근사시키는 장치. 매개 변수에는 예압 및 압축 롤 크기, 타정 속도, 배출 각도 및 펀치 설계가 포함될 수 있다.
- 압착(compaction): 분체가 측정 가능한 강도를 가진 온전한 압착물로 변화되어 압축 압력에 의해 일정한 모양으로 되는 것. 일반적으로 압밀과 동의어로 사용된다.
- 압착성 프로파일(compactibility profile): 고체 분율 (또는 공극률)에 따라 압축물의 인장 강도가 변하는 현상.
- 압착성(compactibility): 분체가 측정 가능한 강도로 온전한 압착물을 형성하는 능력.
- 압축압력(compression pressure): 대상물질에 가해진 압력(MPa단위의 힘/면적). 때로는"압축압력"또는"압축응력"이라는 용어와 서로 바꾸어 쓰이기도 한다.
- 압축 프로파일(compression profile): 압축 압력, 고체 분율(또는 공극률) 및 인장 강도 사이의 관계를 보여주는 프로파일
- 압축(compression): 응력, 예들 들어 하중 부로 인하여 분체의 부피가 감소하는 것.
- 압축력(compression force): 분체 층을 압축하기 위해 가해진 힘. 타정에서는 일반적으로 단위 kN가 사용된다.
- 압축성 프로파일(compressibility profile): 가해진 압력에 따라 압축물의 고체 분율(또는 공극률)이 변하는 것.
- 압축성(compressibility): 분체가 응력에 의해 압축 (부피 감소) 되는 능력.
- 유압(hydraulic press): 액체 압력을 써서 대상체에 힘을 가할 수 있도록 한 장치.
- 응력(stress): 수직 응력. 이 정보에서는 압력과 같은 뜻으로 사용된다. 압력을 참조할 것.
- 전단응력(shearstress): 물체를 통하여 평면을 따라 단위면적당 작용하는 힘 (MPa).
- 점탄성 변형(viscoelastic deformation): 시간에 따라 부분적으로 회복될 수 있는 변형.
- 진밀도(true density): 모든 세공을 제외한 단위 부피당 평균 질량.
- 캐핑(capping): 압축 정제의 캡 부분이나 띠의 가장자리를 따라 층상으로 갈라지는 현상.
- 타정기(tablet press): 분말을 압축하여 원하는 크기와 무게를 갖는 정제로 만드는 기계적 장치.
- 타정성 프로파일(tabletability profile): 가한 압력에 따라 압축체의 인장 강도가 변화하는 프로파일.
- 탄성 변형(elastic deformation): 응력이 완화될 때 완전히 회복되는 변형체의 모양이 변하는 것. 이것은 시간과 무관하며 회복이 가능한 변형이다.
- 탄성 한계(elastic limit): 물질이 선형 탄성 거동에서 벗어나는 응력의 양, 즉 하중이 없을 때 측정 가능한 영구 변형을 남기는 최소 응력.
- 파괴(failure): 물질의 영구적인 파쇄, 파손 또는 변형.
- 파괴력(breaking force): 정제를 파괴하는 데 필요한 힘 (뉴턴 (N) 단위). 흔히 정제의 경도라고 한다.
- 항복 강도(yield strength): 특정한 크기의 소성 변형을 일으키는 데 필요한 응력 (일반적으로는 길이의 0.2 % 변화).
- 힘(force): 두 물체 사이의 상호 작용에 의한 밀기 또는 당기기 (N).

## 외국 약전 동향 및 이슈

### 국제조화 (The International Council for Harmonization)

ICH에서는 지난 2014년도 발표한 Elemental Impurity에 관한 가이드라인에 대하여 2018년 5월에 개정이 제안되었던 카드뮴의 PDE 기준을 받아들여 지침의 개정(R1)에 관한 최종 가이드라인을 2019년 3월에 발표하였다.

여기에서는 Table A.2.2: Permitted Concentrations of Elemental Impurities for Option 1에서 Cd의 Inhalation concentration을 기존의  $0.2 \mu\text{g/g}$ 에서  $0.3 \mu\text{g/g}$ 으로 변경하였으며, CADMIUM의 Summary of PDE for Cadmium에서도 inhalation의 PDE가 기존의  $1.7 \mu\text{g/day}$ 에서  $3.4 \mu\text{g/day}$ 로 변경하고, Safety Limiting Toxicity에 변형인자 접근법이 비돌연 변이성 발암물질로 쓰일 수 있다는 내용과, 이에 따른 노출허용 기준에 대한 참조를 추가하였다. Inhalation 노출에 대한 PDE 계산방법을 수정하여 PDE 값을  $3.43 \mu\text{g/day}$ 으로 도출하는 식을 추가하고 변형인자 F4에 대한 설명을 추가하였다. 또한 관련 reference로 “Cadmium: OSHA 3136-06R, 2004. (available at <https://www.osha.gov/Publications/osa3136.pdf>; accessed October 10, 2017)” 을 추가하였다.

이외에 Q13 Continuous Manufacturing of Drug Substances and Drug Products와 Q2 Analytical Validation과 연계하여 Q2(R2)와 함께 제안하는 Q14 Analytical Procedure Development에 대한 Work Plan을 함께 발표하

였다.

ICH의 약전 국제조화의 일환으로 X-ray Powder Diffraction (XRPD)이 OFFICIAL INQUIRY STAGE 2에 도달하였다.

개정사항으로는 X선 방사 섹션에서 polychromatic radiation에 Bremsstrahlung or white radiation의 설명을 추가하고, 정성분석에서  $\text{CuK}\alpha$  radiation을 써서 측정하는 유기결정 측정범위를  $0^\circ$  부근에서  $40^\circ$  까지의  $2\theta$ 에서  $0^\circ$  부근에서  $30^\circ$  까지의  $2\theta$ 로 변경하였다. 또한 정량분석에서 최적의 조건이 갖추어지면 고체시료 중 10% 미만의 결정상을 정량하는 것도 가능하다는 것을 명시하였다.

### 미국약전포럼

#### (U.S.PHARMACOPEIAL FORUM)

#### 표준품에 관한 사항

표준품에 대한 USP의 과학 및 정책 기반을 업데이트하고 명확히 하기 위해 <11> USP Reference Standards의 개정을 제안하였다. 주요 개정내용으로는 USP표준품에 대한 정의를 기존의 시험 및 분석에서 비교를 위한 것이라는 문구를 삭제하여 성능 시험에 쓰는 표준품을 수용할 수 있도록 하였으며, 되었으며, Establishment Approaches and Value Assignment 섹션을 신설하여 측정소급성(the metrological traceability)을 논의하고 가치할당(the value assignment)에 관한 일반정보를 제공할 수 있게 하였다. 또, USP Reference Standards for Other Measurements and Determinations 섹션을 추가하여 다른 측정

(measurements 또는 determinations)을 위한 USP 표준품은 관련 성문표준(documentary standard) 없이 USP 표준품의 기초를 제공하도록 하였다. Continued Suitability for Use 섹션을 신설하여 모든 표준품의 라이프사이클 동안 표준품을 평가하기 위한 프로그램에 대한 정보를 제공하였다.

Types of Reference Standards 섹션과 Applications of USP Reference Standards 섹션은 USP Reference Standards for USP or NF 섹션으로 대체되며, 여기에서는 USP 표준품의 정량 및 정성 측정을 위한 성능확인시험(performance verification tests)과 같은 공식적인 적용(application)에 대해 설명하고, 특성값이나 계산값이 없는 정량적 적용에서 USP RS에 관한 기존 명령문은 삭제된다. 라벨링 섹션은 USP 인증서의 개념을 소개하고 USP RS를 취급하거나 사용하기 전에 바이알에 부착된 라벨과 인증서를 모두 검토해야 한다는 것을 나타내도록 개정되었다. 또한, Storage 섹션은 <659> Packaging and Storage Requirements Packaging and Storage 에 제공된 정의에 대한 참조를 포함하도록 업데이트하였다.

#### 시험에 관한 사항

<31> Volumetric Apparatus에서는 Use 섹션에서 해당 표에 나열된 용량 허용오차를 준수하는 대신 적정량에 기반한 뷰렛의 크기에 대해 추천하는 부분을 삭제하였다. 또한 일반적인 주의사항이 시험법의 소개 부분으로 이동되고 나머지 Use 섹션은 삭제되었다. 그 외 the Standards of Accuracy 섹션에서 물 한방울의 대략적인 부피가 0.05 mL에 상응하므로, 50 mL 이하의 뷰렛에 대한 허용오차를 0.01mL에서 0.05mL로 변경하였다.

<191> Identification Tests—General에서는 특히 염화물의 확인시험을 업데이트하기 위해서 test A와 test B를 병합하고 제2법은 제1법에서 반응이 없는 경우(아민 등)에 한해서 시험하도록 하였다. 또한 test C는 해당하는 의약품각조가 2 품목 뿐이므로 해당 각조에 직접 기재하는 방식으로 개정하여 시험법에서 삭제하였다.

현재 <641> Completeness of Solution에서

는 눈으로 보는 방법만 수재되어 있는데, 2019년 5월 1일에 공식화된 새로운 일반시험법 <630> Visual Comparison에 대한 상호 참조로 각조나 제품의 라벨에서 특정된 용매의 동일 부피에 대하여 검액의 탁도를 시각적으로 비교하기 위한 상세방법이 제공되도록 개정이 제안되었다.

또한, <855> Nephelometry, Turbidimetry, and Visual Comparison를 개정하는 것에 맞추어 method II로 기기를 통한 탁도측정법이 추가될 예정이다.

#### 불순물 관련 사항

<467> Residual Solvents에서는 메틸이소부틸케톤 (MIBK)이 기존의 Class 3에서 Class 2로 재분류되었으며, 트리에틸아민이 새로 Class 3에 도입되고 에틸렌글리콜의 일일 허용 노출량(PDE)을 6.2 mg/day에서 3.1 mg/day로 바로잡았다. 또한 Class 1 및 Class 2 잔류용매들의 분석법 중 시험법 B를 cis-1,2-디클로로에텐과 메틸이소부틸케논 사이의 분리도가 1.0 이상이 되도록 개정하였다.

이전 43(6) [Nov.-Dec. 2017]에서 제안하였던 <1086> Impurities in Drug Substances and Drug Products의 개정을 취소하고 별도 유기불순물을 다루는 <476> Control of Organic Impurities in Drug Substances and Drug Products를 제안함에 따라 사용자를 지원하도록 하였다. <476>는 관련 모노 그래프에서 불순물을 제어하기 위한 과학 기반 접근법을 제공함으로써 안전과 관련된 제품의 품질을 보장하기 위한 것으로 현재의 과학적 및 규제적 접근법에 따라 의약품 원료물질 및 의약품의 유기 불순물을 적절히 통제하는 데 도움이 되도록 하였다.

<1086>에서는 현재의 과학적 규제 기준에 맞추어 의약품원료 및 제제의 유기불순물을 적절히 제어할 수 있도록 돕는다. 또한, 일반적인 가이드 라인을 제공할 뿐만 아니라 각조에 사용되는 용어에 대한 정의를 설명하고 불순물을 다루기 위한 의사 결정 트리를 제공한다.

#### 포장에 관한 사항

USP는 <659> Packaging and Storage Requirements를 개정함으로써 2020년 5월 1

일에 적용될 예정인 <661.1> Plastic Materials of Construction 및 <661.2> Plastic Packaging Systems for Pharmaceutical Use에 명시된 요구 사항의 지연된 연장을 제공하고자 한다. 2025년 12월 1일까지 이 챕터에서 현재 지정된 <661.1> 및 <661.2>의 새로운 요구 사항을 반영이 연기되며, <661> Plastic Packaging Systems and their Materials of Construction의 적용기한은 2025년 11월 30일까지이다.

<661> Plastic Packaging Systems and their Materials of Construction은 고밀도 폴리에틸렌, 저밀도 폴리에틸렌, 폴리프로필렌, 폴리에틸렌 테레프탈레이트 및 폴리에틸렌 테레프탈레이트 G에 대한 시차 주사 열량계 (DSC) 규격 시험을 <661.1> Plastic Material of Construction에 맞게 개정되었다.

<661.1> Plastic Materials of Construction에서는 모든 시험방법과 합격기준에 각 폴리머 섹션이 포함되도록 재구성되었으며 <661.2> Plastic Packaging Systems for Pharmaceutical Use에서는 소량의 용기(예 : 바이알, 물집 등)의 시험을 실시하여 필요한 시험을 수행하기에 충분한 추출량을 산출하는 방법에 대한 지침이 제공되었다.

<1661> Evaluation of Plastic Packaging Systems and their Materials of Construction with Respect to their User Safety Impact에서는 extractable elements testing에 대한 전략의 예시를 들어 설명하고 있다.

<665> Plastic Materials, Components, and Systems Used in the Manufacturing of Pharmaceutical Drug Products and Biopharmaceutical Drug Substances and Products은 이전 USP PF 43(3)에서 제안하였던 사항은 취소되고 다시 개정을 제안하였다.

<1665> Characterization of Plastic Materials, Components, and Systems Used in the Manufacturing of Pharmaceutical Drug Products and Biopharmaceutical Drug Substances and Products은 <665>을 지원하기 위한 새로운 일반정보로 원료의약품, 생물학적 제제 원료물질 및 생물학적 제제 및 의약품 제조

하는 데 사용되는 플라스틱 구성 요소 및 시스템의 재료적 특성(material characterization), 선택(selection) 및 자격요건(qualifications)에 대해 설명한다.

#### 물성시험 관련 사항

<645> Water Conductivity에는 온라인과 오프라인 테스트를 모두 수용할 수 있는 3단계의 시험이 있다. 이 중 1 단계가 오프라인으로 수행될 수 있다는 진술을 삭제하여보다 정확한 온라인 테스트를 권장하도록 하였다.

<731> Loss On Drying에서는 공정의 일부로 건조감량 측정 (예 : 유동층 건조 결정)에 대한 의견 및 전자레인지 건조 기술의 사용 가치에 대한 의견을 요청하고 있다.

<733> Loss On Ignition에서는 강열감량에서 실제 비파괴는 무기물에만 적용되는 것이기 때문에 챕터의 첫 번째 문단에서 "nondestructive testing(비파괴시험)"이라는 표현을 삭제하였다.

<841> Specific Gravity에서는 유럽약전이나 일본약전의 접근법에 맞추어 '비중 측정을 위한 기본방법은 비중병을 사용하는 방법(Method I)'이라는 문구를 삭제하였으며 'specific gravity(비중)' 및 'relative density(상대밀도)'라는 용어를 명확히하여 다른 국제적으로 인정된 약전들과 일치하도록 하였다. 또한 이 일반시험법에 소개된 두 가지 시험법의 계산에 대해 자세히 소개되었다.

<791> pH에서는 다중점 교정 프로세스가 사용되는 경우 검증 지점을 명확히 하기 위해 교정 섹션에 추가 단계 하나를 추가 할 것을 제안하였다.

#### 분광분석에 관한 사항

이전의 <858> Raman Spectroscopy에서는 단변량 접근법에만 초점을 두었기 때문에 다변량 검정에 관한 많은 의견들에 따라 개정이 제안되었으며, <1039> Chemometrics에 관한 언급이 추가되었다. 이는 Ph.Eur.의 general Chapter 2.2.48 Raman Spectrometry를 검토하여 필요 장비 세션과 시험 조건을 일치시키고 사용목적 충족할 수 있도록 하였다. 이에 따라 관련 일반정보인 <1120> Raman Spectroscopy도 이에 맞

도록 개정을 제안하였다.

### 제제에 관한 사항

새로운 일반정보로 <1603> **Good Cascade Impactor Practices**를 소개하였는데, 여기에서는 다양한 구강흡입 형태의 제품에 대하여 에어로졸 공기역학적 입자크기분포(APSD)를 결정하는데 쓰이는 케스케이드 입팩터 사용에 관한 우수 사례를 소개하고 있다.

함께 제안하는 <1604> **Data Interpretation of Aerodynamic Particle Size Distribution Measurements for Orally Inhaled Products**에서는 <601> **Inhalation and Nasal Drug Products: Aerosols, Sprays, and Powders—Performance Quality Tests**의 기존 섹션을 대체하여 제안하는 것으로 APSD 측정에서 발생하는 데이터에 관한 해석을 다루고 있다.

### 생물학적 시험에 관련 사항

<1102> **Immunological Test Methods -- General Considerations**에서는 면역학적 시험법 개발의 주요 고려사항에서 polyclonal antibodies와 antiserum에 관한 정보가 개정되었으며, 밸리데이션 섹션의 시스템적합성이나 정량법 적합기준이 개정되었다. 또한 새로운 FDA 가이드인인 **Analytical Procedures and Methods Validation for Drugs and Biologics (2015)**와 **Data Integrity and Compliance with cGMP (2016)**를 참조하도록 개정되었다.

마이코플라스마는 세포벽이 없고 박테리아에 둘러싸인 박테리아로 바이오의학, 생물학, 포유류 세포의 배양과정에서 흔히 발견되는 오염물질로, 의약품 공정 및 제품을 오염시킬 가능성은 적다. 새로 제안하는 <1229.17> **Mycoplasma Sterilization**에서는 마이코플라스마의 불활화 및 제거에 사용되는 방법을 개략적으로 설명한다.

USP는 백신과 관련하여 새로운 일반정보를 제안하였다. 이 챕터들에서는 각 구분에 따라 일반적인 제조전략, 구조적 특성 및 중요 품질특성을 지닌 세균 또는 바이러스 백신군에 대한 “제품 분류”를 지원하며, 일련의 분석적 접근을 통해 제어하도록 한다. <1235> **Vaccines for Human Use—General Considerations**에서는 모

든 백신에 공통되는 부분을 다루고 있으며 <1238> **Vaccines for Human Use—Bacterial Vaccines**에서는 박테리아 백신과 관련된 일반적인 사항을, <1239> **Vaccines for Human Use—Viral Vaccines**에서는 바이러스 백신의 일반적인 사항을 다루고 있다.

USP는 앞으로 1000개 이하의 밸리데이션된 프로토콜을 포함하는 분석법 시리즈를 개발할 계획이 있으며, 이에 따라 관련 일반시험법 등이 개정되어 적절히 업데이트될 예정이다.

그밖에, <1503> **Quality Attributes of Synthetic Peptide Drug Substances**에서는 현재 미국의 규제요구사항과 관련하여 합성 펩티드 약효성분(API)의 개발에 필요한 최소한의 품질특성에 대한 개요를 제공하며, 그 API의 품질관리에 관한 가이드라인을 제공한다.

USP Forum 45(1)의 Stimuli article에서는 방사성의약품 제제를 위한 비방사성 키트에 대해 설명하는 **Monographs for Non-Radioactive Kits for the Preparation of Radiopharmaceuticals**를 제안하였다. 많은 방사성의약품들이 비방사성 키트로 준비되고 있는데, USP는 이에 대해 설명하는 각조가 없기 때문에 이에 관한 새로운 카테고리의 생성을 논의하고 있다.

45(2)의 Stimuli article **Reusable Passive Thermal Packaging System: Best Practice Guideline**에서는 재사용가능한 수동적 열포장시스템에 관한 실습 가이드라인을 제시하였다. 최근 재사용 가능한 수동 열포장 시스템에 관한 수요가 증가하면서 이러한 유형의 운송솔루션을 검증, 반환, 재포장 및 관리하는 다양한 방법이 개발되었다. 여기에서는 수동 열포장시스템의 재료, 재사용시스템의 복귀(return), 검사(inspection), 자격부여(qualification) 및 재사용시스템에 대한 재정비(refurbishment)에 대한 가이드인을 제공하며, 그 모범사례를 보여주고 있다.

## 유럽약전 포럼 (PHARMEUROPA)

Pharmeuropa 31.1의 General chapters 에서는 3개의 general chapter를 개정하고 있다.

먼저, **2.6.32. Test for bacterial endotoxins using recombinant factor C**를 통해 기존의 통칙에서 선언적으로 수재되었던 “살아 있는 동물의 추출액 (amoebocyte lysate) 이 아닌 recombinant Factor C의 시약의 사용”에 대한 구체적인 시험방법을 제안하였다.

**2.7.14. Assay of hepatitis A vaccine** 에서는 항원의 함량을 결정하기 위한 면역화학적 방법의 예로서 제시되었던 ELISA법에 대한 상세한 표준조작절차를 생물학적 표준시약(BRR)와의 연합 중단으로 인해 삭제되었으며, 더 이상 EDQM에서 활용할 수 없게 되었다. 다만, 지난 2013년에 Pharmeuropa Bio & Scientific Notes에 게시된 ‘Validation of a new ELISA method for in vitro potency testing of hepatitis A vaccines’를 바탕으로 사용자가 스스로 설정한 시약을 써서 비슷한 정량법을 설립할 수 있다.

그 외, 하나의 챕터에서 생물학(biologicals)과 소분자(small molecules)를 모두 고려할 수 있도록 하기 위해, **2.9.19. Particulate contamination: sub-visible particles**를 생물학적제제에 대해 적용할 수 있도록 개정을 제안하였다. 2.9.19는 국제조화되는 품목으로 PDG를 통해 조화된 문구를 보완하였으며, 일부 지역특성에 따른 요구사항을 반영할 수 있는 부분을 표시하였다.

## 일본약전 포럼

### (JAPANESE PHARMACOPOEIAL FORUM)

PMDA에서는 5.01 生薬試験法 중 10.4. qNMR실시의 주의사항(qNMR実施の際の注意事項)을 일부 수정하였고, 9.41 시약·시액(9.41

試薬・試液)에 염소시액과 페릴알데히드를 추가하였다. 또, 기존의 참고정보 중 모세관 전기영동법(キャピラリー電気泳動法)에 국제조화사항을 반영하여 전반적인 양식을 통일하여 변경을 제안하였다.

신규 수재되는 참고정보로, **생명 공학 응용 의약품 (바이오의약품)의 품질 확보의 기본 개념 (バイオテクノロジー応用医薬品の品質確保の基本的考え方)**, 미생물 시험법에 사용되는 배지 및 미생물주 관리(微生物試験法に用いる培地及び微生物株の管理), 정제 경도 측정법(錠剤硬度測定法), 무균 의약품 포장의 완전성 평가(無菌医薬品包装の完全性評価), 무균 의약품 포장의 누출시험법(無菌医薬品包装の漏れ試験法)을 제안하였다.

또한, **통칙 8항**의 국제원자량표의 참조를 최신의 것으로 개정하였다. 참고로, 일본 화학회의 원자량표(2010)와 원자량표(2017)의 수치는 각각 IUPAC에서 발표된 2007년과 2015년의 국제 원자량표에 근거한다.

특히 기술정보로서 **참고정보 '무균 의약품 포장의 완전성 평가' 및 「무균 의약품 포장의 누설 시험법」에 등재 방안의 취지에 대해**(参考情報「無菌医薬品包装の完全性評価」及び「無菌医薬品包装の漏れ試験法」の収載案の趣旨について)를 수재하고 있다. 최근 일본약전에서는 17개정에 통칙 5의 개정 및 제제 포장 통칙을 신규 수재하여 17개정 1추보에 참고 정보 「유리 의약품 용기」 및 「고형 제제의 블리스터 포장의 수증기 투과성 시험법」을 신규 등재하는 등 의약품 품질 확보의 공통 기반과 포장 관련 규정 정비를 진행했다.

이 기술정보는 "무균의약품 포장의 완전성 평가"와 포장 완전성시험 중에서도 특히 변화가 많은"누출시험"에 대해 시험법의 검토배경을 설명하고 있으며 포장 완전성 시험의 적용은 제제의 개발 시작, 출시 후 제품 안정성 프로그램을 통해 제품 수명주기 동안 계속된다는 것을 기본 원칙으로

한다. "무균의약품 포장의 안전성 평가"는 단순히 시험법을 나타내는 것이 아니라 의약품 수명주기의 역할도 기재하는 것을 기본 방침으로 하여 개발 단계에서의 포장디자인을 중시하고, 공정 내 및 최종 제품의 포장 안전성 시험은 보완한다는 개념으로 작성되었으며, 의약품의 저장에 있어서 새로운 누설의 발생 위험을 평가하기 위해 안정성 시험 및 안정성 모니터링의 일부로 포장 안전성 시험의 실시가 필요함을 강조하고, 무균 시험으로 대체 등에 대해 기재하고 있다. "무균 의약품 포장의 누출시험법"은 11 종류의 누출시험법의 개요를 설명한다.

# U.S.Pharmacoepial Forum

## Table of Contents

U.S.Pharmacoepial Forum Vol.45 No.1

Jan.-Feb. 2019

### PROPOSED IRA

Proposed Interim Revision Announcements  
Glycine (1-JUL-2019)

### IN-PROCESS REVISION

In-Process Revision

#### GENERAL NOTICES FOR USP-NF

General Notices to USP-NF (USP42-NF37)

#### GENERAL CHAPTERS

<11> USP Reference Standards (1-MAY-2020)  
<476> Control of Organic Impurities In Drug  
Substances and Drug Products (1-MAY-2020)  
<1086> Impurities In Drug Substances and Drug  
Products (1-MAY-2020)  
<1235> Vaccines for Human Use - General  
Considerations (1-MAY-2020)  
<1238> Vaccines for Human Use - Bacterial  
Vaccines (1-MAY-2020)  
<1239> Vaccines for Human Use - Viral Vaccines  
[NEW] (1-MAY-2020)

#### REAGENTS, INDICATORS, AND SOLUTIONS

##### Reagent Specifications

Aluminum Potassium Sulfate (1-MAY-2020)  
Arsenic Trioxide (1-MAY-2020)  
Delta-8-Tetrahydrocannabinol (1-MAY-2020)

#### USP MONOGRAPHS

Clobetasol Propionate Topical Spray [NEW]  
(1-MAY-2020)  
Cromolyn Sodium (1-MAY-2020)  
Diazoxide (1-MAY-2020)  
Diazoxide Oral Suspension (1-MAY-2020)  
Sterile Erythromycin Gluceptate (1-MAY-2020)  
Glipizide Extended-Release Tablets [NEW]  
(1-MAY-2020)  
Haloperidol Tablets (1-MAY-2020)  
Levothyroxine Sodium (1-MAY-2020)  
Levothyroxine Sodium Compounded Oral  
Suspension [NEW] (1-MAY-2020)  
Mesalamine Delayed-Release Tablets  
(1-MAY-2020)  
Methylene Blue (1-MAY-2020)  
Methylene Blue Injection (1-MAY-2020)  
Methylprednisolone Tablets (1-MAY-2020)  
Pentazocine and Naloxone Tablets

(1-MAY-2020)

Picrorhiza Species Root and Rhizome [NEW]  
(1-MAY-2020)  
Picrorhiza Species Root and Rhizome Dry  
Extract [NEW] (1-MAY-2020)  
Picrorhiza Species Root and Rhizome Powder  
[NEW] (1-MAY-2020)  
Potassium Carbonate (1-MAY-2020)  
Prednisolone Acetate Injectable Suspension  
(1-MAY-2020)  
Pseudoephedrine Hydrochloride Oral Solution  
(1-MAY-2020)  
Risedronate Sodium Tablets (1-MAY-2020)  
Zidovudine (1-MAY-2020)  
Zolpidem Tartrate Tablets (1-MAY-2020)

#### DIETARY SUPPLEMENT MONOGRAPHS

Chrysanthemum Flower (1-MAY-2020)  
Chrysanthemum Flower Dry Extract  
(1-MAY-2020)  
Chrysanthemum Flower Powder (1-MAY-2020)  
Wild Chrysanthemum Flower (1-MAY-2020)  
Wild Chrysanthemum Flower Dry Extract  
(1-MAY-2020)  
Wild Chrysanthemum Flower Powder  
(1-MAY-2020)

#### STAGE 4 HARMONIZATION

Stage 2 Harmonization

#### GENERAL CHAPTERS

<941> Characterization of Crystalline and  
Partially Crystalline Solids By X-Ray Powder  
Diffraction (XRPD)

#### STIMULI TO THE REVISION PROCESS

STIMULI TO THE REVISION PROCESS

---



---

# Table of Contents

U.S.Pharmacopeial Forum Vol.45 No.2

Mar.-Apr. 2019

**PROPOSED IRA**

Proposed Interim Revision Announcements  
 Atropine Sulfate Ophthalmic Solution (1-Sep-2019)  
 Levothyroxine Sodium (1-Sep-2019)  
 Morphine Sulfate Compounded Injection  
 (1-Sep-2019)

**IN-PROCESS REVISION**

In-Process Revisions

**GENERAL CHAPTERS**

<31> Volumetric Apparatus (1-Aug-2020)  
 <191> Identification Tests - General (1-Aug-2020)  
 <659> Packaging and Storage Requirements  
 (1-Aug-2020)  
 <661> Plastic Packaging Systems and Their  
 Materials of Construction (1-Aug-2020)  
 <661.1> Plastic Materials of Construction  
 (1-Aug-2020)  
 <661.2> Plastic Packaging Systems for  
 Pharmaceutical Use (1-Aug-2020)  
 <665> Plastic Materials, Components, and Systems  
 Used in The Manufacturing of Pharmaceutical  
 Drug Products and Biopharmaceutical Drug  
 Substances and Products (1-Aug-2020)  
 <791> pH (1-Aug-2020)  
 <841> Specific Gravity (1-Aug-2020)  
 <858> Raman Spectroscopy [NEW] (1-Aug-2020)  
 <1102> Immunological Test Methods - General  
 Considerations (1-Aug-2020)  
 <1120> Raman Spectroscopy (1-Aug-2020)  
 <1603> Good Cascade Impactor Practices [NEW]  
 (1-Aug-2020)  
 <1604> Data Interpretation of Aerodynamic Particle  
 Size Distribution Measurements for Orally Inhaled  
 Products [NEW] (1-Aug-2020)  
 <1661> Evaluation of Plastic Packaging Systems and  
 Their Materials of Construction With Respect to  
 Their User Safety Impact (1-Aug-2020)  
 <1665> Characterization of Plastic Materials,  
 Components, and Systems Used In The  
 Manufacturing of Pharmaceutical Drug Products  
 and Biopharmaceutical Drug Substances and  
 Products (1-Aug-2020)

**REAGENTS, INDICATORS, AND SOLUTIONS****Reagent Specifications**

Atropic Acid [NEW] (1-Aug-2020)  
 Copper-EDTA Complex Solution [NEW] (1-Aug-2020)

Cupric Sulfate (1-Aug-2020)  
 Esomeprazole Magnesium Dihydrate [NEW]  
 (1-Aug-2020)  
 Methylbenzothiazolone Hydrazone Hydrochloride  
 (1-Aug-2020)  
 Silicone Oil [NEW] (1-Aug-2020)  
 Zinc Sulfate Heptahydrate (1-Aug-2020)

**Test Solutions**

0.1 M Ammonium Hydroxide TS [NEW] (1-Aug-2020)

**Volumetric Solutions**

Volumetric Solutions Introduction (1-Aug-2020)  
 2 N Acetic Acid VS (1-Aug-2020)  
 0.1 N Ammonium Thiocyanate VS (1-Aug-2020)  
 0.05 M Barium Perchlorate VS (1-Aug-2020)  
 Benzethonium Chloride, Two Hundred Fiftieth-Molar  
 (0.004 M) (1-Aug-2020)  
 0.01 M Bismuth Nitrate VS (1-Aug-2020)  
 0.1 N Bromine VS (1-Aug-2020)  
 0.05 N Ceric Ammonium Nitrate VS (1-Aug-2020)  
 0.1 N Ceric Sulfate VS (1-Aug-2020)  
 0.1 N Cupric Nitrate VS (1-Aug-2020)  
 0.1 N Titanium Trichloride VS (1-Aug-2020)

**Chromatographic Columns**

L106 [NEW] (1-Aug-2020)

**REFERENCE TABLES****Container Specifications**

Container Specifications [NEW] (1-Aug-2020)

**Description and Solubility**Description and Relative Solubility of USP and NF  
Articles (1-Aug-2020)**USP MONOGRAPHS**

Acebutolol Hydrochloride (1-Aug-2020)  
 Ammonium Chloride Delayed-Release Tablets  
 (1-Aug-2020)  
 Amphotericin B Cream (1-Aug-2020)  
 Amphotericin B Lotion (1-Aug-2020)  
 Amphotericin B Ointment (1-Aug-2020)  
 Ampicillin and Probenecid for Oral Suspension  
 (1-Aug-2020)  
 Anileridine (1-Aug-2020)  
 Anileridine Injection (1-Aug-2020)  
 Anileridine Hydrochloride (1-Aug-2020)  
 Anileridine Hydrochloride Tablets (1-Aug-2020)  
 Antimony Sodium Tartrate (1-Aug-2020)  
 Atomoxetine Hydrochloride (1-Aug-2020)  
 Avobenzone (1-Aug-2020)  
 Betaxolol Hydrochloride (1-Aug-2020)

Bisoprolol Fumarate and Hydrochlorothiazide  
 Tablets (1-Aug-2020)  
 Carbachol (1-Aug-2020)  
 Cefdinir for Oral Suspension (1-Aug-2020)  
 Chloramphenicol Oral Solution (1-Aug-2020)  
 Cilostazol Tablets (1-Aug-2020)  
 Clomiphene Citrate Tablets (1-Aug-2020)  
 Dexmedetomidine Hydrochloride (1-Aug-2020)  
 Diazepam (1-Aug-2020)  
 Diazepam Injection (1-Aug-2020)  
 Diazepam Tablets (1-Aug-2020)  
 Dibucaine Hydrochloride (1-Aug-2020)  
 Dobutamine Hydrochloride (1-Aug-2020)  
 Doxepin Hydrochloride (1-Aug-2020)  
 Drometizole Trisiloxane [NEW] (1-Aug-2020)  
 Etoposide Phosphate [NEW] (1-Aug-2020)  
 Etoposide Phosphate for Injection [NEW]  
 (1-Aug-2020)  
 Flavoxate Hydrochloride (1-Aug-2020)  
 Granisetron Hydrochloride Injection  
 (1-Aug-2020)  
 Granisetron Hydrochloride Tablets  
 (1-Aug-2020)  
 Haloperidol Decanoate (1-Aug-2020)  
 Inulin in Sodium Chloride Injection  
 (1-Aug-2020)  
 Isometheptene Mucate (1-Aug-2020)  
 Isometheptene Mucate, Dichloralphenazone,  
 and Acetaminophen Capsules (1-Aug-2020)  
 Lactase (1-Aug-2020)  
 Lisinopril Tablets (1-Aug-2020)  
 Lithium Carbonate (1-Aug-2020)  
 Lithium Hydroxide (1-Aug-2020)  
 Magnesium Sulfate (1-Aug-2020)  
 Maprotiline Hydrochloride (1-Aug-2020)  
 Methylphenidate Hydrochloride (1-Aug-2020)  
 Moexipril Hydrochloride and  
 Hydrochlorothiazide Tablets (1-Aug-2020)  
 Naratriptan Hydrochloride (1-Aug-2020)  
 Nortriptyline Hydrochloride (1-Aug-2020)  
 Nortriptyline Hydrochloride Capsules  
 (1-Aug-2020)  
 Nortriptyline Hydrochloride Oral Solution  
 (1-Aug-2020)  
 Oxiconazole Nitrate [NEW] (1-Aug-2020)  
 Oxiconazole Nitrate Cream [NEW] (1-Aug-2020)  
 Oxiconazole Nitrate Lotion [NEW] (1-Aug-2020)  
 Phenoxybenzamine Hydrochloride (1-Aug-2020)  
 Phenoxybenzamine Hydrochloride Capsules  
 (1-Aug-2020)  
 Potassium Bicarbonate (1-Aug-2020)  
 Potassium Bicarbonate Effervescent Tablets for  
 Oral Solution (1-Aug-2020)  
 Potassium Chloride in Lactated Ringer's and  
 Dextrose Injection (1-Aug-2020)

Primaquine Phosphate Tablets (1-Aug-2020)  
 Proparacaine Hydrochloride (1-Aug-2020)  
 Propylthiouracil Compounded Oral Suspension  
 (1-Aug-2020)  
 Protriptyline Hydrochloride (1-Aug-2020)  
 Ringer's Injection (1-Aug-2020)  
 Lactated Ringer's Injection (1-Aug-2020)  
 Lactated Ringer's and Dextrose Injection  
 (1-Aug-2020)  
 Half-Strength Lactated Ringer's and Dextrose  
 Injection (1-Aug-2020)  
 Modified Lactated Ringer's and Dextrose  
 Injection (1-Aug-2020)  
 Rivaroxaban [NEW] (1-Aug-2020)  
 Rivaroxaban Tablets [NEW] (1-Aug-2020)  
 Ropinirole Hydrochloride (1-Aug-2020)  
 Selegiline Hydrochloride Capsules (1-Aug-2020)  
 Sertraline Hydrochloride (1-Aug-2020)  
 Sevelamer Carbonate [NEW] (1-Aug-2020)  
 Sulfasalazine (1-Aug-2020)  
 Thioridazine Hydrochloride (1-Aug-2020)  
 Tizanidine Hydrochloride (1-Aug-2020)  
 Zidovudine Oral Solution (1-Aug-2020)

#### DIETARY SUPPLEMENT MONOGRAPHS

Citicoline [NEW] (1-Aug-2020)  
 Saw Palmetto Capsules (1-Aug-2020)  
 Saw Palmetto Extract (1-Aug-2020)  
 Oil- and Water-Soluble Vitamins with Minerals  
 Chewable Gels [NEW] (1-Aug-2020)

#### STAGE 2 HARMONIZATION

Stage 2 Harmonization

#### STIMULI TO THE REVISION PROCESS

##### STIMULI TO THE REVISION PROCESS

Monographs for Non-Radioactive Kits for the  
 Preparation of Radiopharmaceuticals  
 Reusable Passive Thermal Packaging System:  
 Best Practice Guideline

---



---

# Table of Contents

U.S.Pharmacopeial Forum Vol.45 No.3

May-June, 2019

**PROPOSED IRA**

Proposed Interim Revision Announcements  
 Formoterol Fumarate  
 <467> Residual Solvents

**IN-PROCESS REVISION**

In-Process Revisions  
 General Notices and Requirements

**GENERAL CHAPTERS**

<1229.17> Mycoplasma Sterilization  
 <1503> Quality Attributes of Synthetic Peptide Drug  
 Substances  
 <641> Completeness of Solution  
 <645> Water Conductivity  
 <731> Loss On Drying  
 <733> Loss On Ignition

**REAGENTS, INDICATORS, AND SOLUTIONS****Reagent Specifications**

Diacetone Alcohol  
 n-Hexane  
 Papain  
 Sodium Methanesulfonate  
 Titanium Trichloride  
 Standard Dichlorophenol-Indophenol Solution

**Volumetric Solutions**

0.01 N Sodium Hydroxide VS  
 0.1 N Potassium Hydroxide VS

**Chromatographic Columns**

L119  
 L120

**REFERENCE TABLES****Container Specifications**

Containers for Dispensing Capsules and Tablets  
 (USP42-NF37)

**Description and Solubility**

Description and Relative Solubility of USP and NF  
 Articles (USP42-NF37)

**USP MONOGRAPHS**

Acetaminophen Capsules  
 Albuterol Inhalation Solution  
 Alclometasone Dipropionate Cream  
 Alclometasone Dipropionate Ointment  
 Amlodipine and Benazepril Hydrochloride Capsules  
 Amlodipine, Olmesartan Medoxomil, and  
 Hydrochlorothiazide Tablets  
 Anthralin

Anthralin Cream  
 Anthralin Ointment  
 Benazepril Hydrochloride and Hydrochlorothiazide  
 Tablets  
 Benoxinate Hydrochloride Ophthalmic Solution  
 Betamethasone Benzoate  
 Betamethasone Benzoate Gel  
 Betamethasone Cream  
 Butabarbital  
 Butalbital and Aspirin Tablets  
 Carbachol Ophthalmic Solution  
 Carteolol Hydrochloride Tablets  
 Cefamandole Nafate  
 Cefamandole Nafate for Injection  
 Cefmenoxime Hydrochloride  
 Cefmenoxime for Injection  
 Cefmetazole Injection  
 Cefmetazole for Injection  
 Ceftazidime  
 Ceftazidime for Injection  
 Cromolyn Sodium Inhalation Solution  
 Cromolyn Sodium Nasal Solution  
 Cromolyn Sodium Ophthalmic Solution  
 Dimenhydrinate Oral Solution  
 Estradiol Vaginal Inserts  
 Exenatide  
 Guanfacine Hydrochloride  
 Hydrocortisone Lotion  
 Hydrocortisone Rectal Suspension  
 Hydromorphone Hydrochloride Injection  
 Labetalol Hydrochloride  
 Labetalol Hydrochloride Injection  
 Labetalol Hydrochloride Tablets  
 Lacosamide  
 Lacosamide Injection  
 Lacosamide Oral Solution  
 Lacosamide Tablets  
 Levetiracetam Compounded Oral Suspension  
 Levorphanol Tartrate Injection  
 Lidocaine and Prilocaine Cream  
 Losartan Potassium and Hydrochlorothiazide Tablets  
 Metformin Hydrochloride Extended-Release Tablets  
 Mupirocin Calcium  
 Mupirocin Cream  
 Mupirocin Nasal Ointment  
 Nadolol

Nadolol Tablets  
 Oxcarbazepine Tablets  
 Phenobarbital Sodium  
 Phenobarbital Sodium Injection  
 Phenobarbital Sodium for Injection  
 Phentermine Hydrochloride  
 Pindolol  
 Pindolol Tablets  
 Prednisone Tablets  
 Rabeprazole Sodium  
 Selegiline Hydrochloride Tablets  
 Sevelamer Carbonate Tablets  
 Sevelamer Carbonate for Oral Suspension  
 Sodium Fluoride  
 Sorafenib Tablets  
 Sulfasalazine Delayed-Release Tablets  
 Sulfasalazine Tablets  
 Sulfapyrazone  
 Sulfapyrazone Capsules  
 Sulfapyrazone Tablets  
 Sulfisoxazole Acetyl Oral Suspension  
 Testolactone  
 Testosterone Injectable Suspension  
 Testosterone Propionate Injection  
 Tetracycline Hydrochloride Ophthalmic Suspension  
 Tetracycline Hydrochloride and Nystatin Capsules  
 Tetracycline Hydrochloride for Injection  
 Tetracycline Hydrochloride for Topical Solution  
 Tetracycline Oral Suspension  
 Tetrahydrozoline Hydrochloride  
 Tetrahydrozoline Hydrochloride Ophthalmic Solution  
 Thiethylperazine Maleate  
 Thiethylperazine Maleate Suppositories  
 Thiethylperazine Maleate Tablets  
 Thiothixene Hydrochloride  
 Thiothixene Hydrochloride Injection  
 Thiothixene Hydrochloride Oral Solution  
 Thiothixene Hydrochloride for Injection  
 Tranexamic Acid  
 Triamcinolone Diacetate Injectable Suspension  
 Triamcinolone Diacetate Oral Solution  
 Triamcinolone Tablets  
 Trihexyphenidyl Hydrochloride Oral Solution  
 Trisulfapyrimidines Oral Suspension  
 Trisulfapyrimidines Tablets  
 Tubocurarine Chloride  
 Tubocurarine Chloride Injection  
 Valrubicin Intravesical Solution  
 Voriconazole Tablets  
 Zinc Sulfate Compounded Injection

#### DIETARY SUPPLEMENT MONOGRAPHS

Chrysanthemum Flower (1-AUG-2020)  
 Chrysanthemum Flower Dry Extract (1-AUG-2020)  
 Chrysanthemum Flower Powder (1-AUG-2020)  
 Wild Chrysanthemum Flower (1-AUG-2020)

Wild Chrysanthemum Flower Dry Extract  
 (1-AUG-2020)  
 Wild Chrysanthemum Flower Powder (1-AUG-2020)

#### STAGE 2 HARMONIZATION

Stage 2 Harmonization  
 <941> Characterization of Crystalline and Partially  
 Crystalline Solids By X-Ray Powder Diffraction  
 (XRPD)

#### STIMULI TO THE REVISION PROCESS

STIMULI TO THE REVISION PROCESS

# Pharmeuropa archives

## Texts for comment 31.1

2.6.32. Test for bacterial endotoxins using recombinant factor C .....	2
2.7.14. Assay of hepatitis A vaccine .....	6
2.9.19. Particulate contamination: sub-visible particles .....	9
Celiprolol hydrochloride (1632).....	14
Danaparoid sodium (2090) .....	19
Fenbendazole for veterinary use (1208).....	24
Hydralazine hydrochloride (0829).....	28
Ifosfamide (1529).....	34
Isoconazole (1018).....	40
Isoconazole nitrate (1017) .....	45
Moxifloxacin hydrochloride monohydrate (2254) .....	50
Ofloxacin (1455) .....	56
Pemetrexed disodium 2.5-hydrate (3046) .....	62
Prednisolone (0353) .....	68
Primidone (0584).....	74
Sertaconazole nitrate (1148).....	78
Sotalol hydrochloride (2004).....	82
Vitamin A concentrate (oily form), synthetic (0219) .....	86

# 日本薬局方フォーラム

## Japanese Pharmacopoeial Forum

Vol. 28 No. 1

March 2019

### 目 次

#### Contents

<b>改正案</b> <i>Revision Drafts</i>		<b>国際調和</b> <i>Pharmacopoeial Harmonization</i>	
<b>第十八改正日本薬局方に収載予定の改正案(意見募集)</b>		1. Stage 2 案(Draft for Official Inquiry)	
1. 一般試験法		(1) 各条	
(1) 既収載		1) 新規	
9.41 試薬・試液	1	① Petrolatum	12
		黄色ワセリン	15
<b>第十八改正日本薬局方に収載予定の改正案(意見募集)</b>		② White Petrolatum	18
1. 医薬品各条 (化学薬品等)		白色ワセリン	21
(1) 既収載		2) 改正	
カリジノゲナーゼ	2	① Sodium Lauryl Sulfate	24
テセロイキン(遺伝子組換え)	2	ラウリル硫酸ナトリウム	25
ナルトグラスチム(遺伝子組換え)	3	2. 日米欧三薬局方調和合意文書表紙 (Sign-off Cover Sheet of Harmonized Document)	
2. 医薬品各条 (生薬等)		(1) 試験法	
(1) 既収載		1) 改正・訂正・表紙改正	
クジン	3	① Capillary Electrophoresis (Corr.3)	28
クジン末	3		
チョウジ	4		
チョウジ末	4		
チョウトウコウ	4		
		<b>海外薬局方情報</b> <i>Foreign Pharmacopoeial Information</i>	
<b>日本薬局方技術情報</b>		各条作成のための技術ガイド (EP)	30
<i>Japanese Pharmacopoeial Technical Information</i>		医薬品原材料, 中間体, 及び製剤の物理的安定性を評価及び管理するためのガイドライン	38
2.26 ラマンスペクトル測定法について	5		
6.17 タンパク質医薬品注射剤の不溶性微粒子試験法について	10	<b>標準品のご案内</b> <i>Useful Information</i>	
		日本薬局方等標準品の頒布のご案内	48
		アメリカ薬局方標準品の取次販売のご案内	66
		LGC Standards 社不純物標準物質等および EP 標準品の取次販売のご案内	68

*Contents in English*

<b><i>Revision Drafts</i></b>	<b><i>Pharmacopoeial Harmonization</i></b>
<b>Drafts for JP 18</b>	1 . PDG Stage 2 (Draft for Official Inquiry)
1 . General Tests, Processes and Apparatus	(1) Monographs
(1) Revision	1) Addition
9.41 Reagents, Test Solutions ..... 73	① Petrolatum ..... 12
2 . Official Monographs	② White Petrolatum ..... 18
(1) Revision	2) Revision
Kallidinogenase ..... 73	① Sodium Lauryl Sulfate ..... 24
Nartograstim (Genetical Recombination) ..... 74	2 . Sign-off Cover Sheet of Harmonized Document
Teceleukin (Genetical Recombination) ..... 74	(1) General Tests
3 . Official Monographs – Crude Drugs	1) Revision • Correction • Revision of Cover Sheet
(1) Revision	① Capillary Electrophoresis (Corr.3) ..... 28
Clove ..... 75	
Powdered Clove ..... 75	<b><i>Useful Information</i></b>
Sophora Root ..... 76	PMRJ Reference Standards Ordering Information for
Powdered Sophora Root ..... 76	Foreign Users ..... 77
Uncaria Hook ..... 76	

# 日本薬局方フォーラム

## Japanese Pharmacopoeial Forum

Vol. 28 No. 2

June 2019

### 目 次

#### Contents

<b>改正案</b> <i>Revision Drafts</i>	
<b>第十八改正日本薬局方に収載予定の改正案(意見募集)</b>	
1. 一般試験法	
(1) 既収載	
5.01 生薬試験法	95
9.41 試薬・試液	95
2. 参考情報	
(1) 新収載	
バイオテクノロジー応用医薬品(バイオ医薬品)の品質確保の基本的考え方	96
微生物試験法に用いる培地及び微生物株の管理	99
錠剤硬度測定法	101
無菌医薬品包装の完全性評価	102
無菌医薬品包装の漏れ試験法	104
(2) 既収載	
キャピラリー電気泳動法	107
<b>第十八改正日本薬局方に収載予定の改正案(意見募集)</b>	
1. 医薬品各条(化学薬品等)	
(1) 新収載	
コポビドン	112
テルミサルタン・アムロジピンベシル酸塩錠	114
トリアゾラム	116
(2) 既収載	
ヒト下垂体性性腺刺激ホルモン	118
ゼラチン	120
精製セラック	122
白色セラック	122
コムギデンプン	122
ラウロマクロゴール	123
2. 医薬品各条(生薬等)	
(1) 新収載	
温清飲エキス	123
白虎加人参湯エキス	125
(2) 既収載	
センコツ	128
センソ	128
ソヨウ	129
3. 参照紫外可視吸収スペクトル	
トリアゾラム	130
4. 参照赤外吸収スペクトル	
コポビドン	130
トリアゾラム	131
5. 参考情報	
(1) 既収載	
日本薬局方収載生薬の学名表記について	131
<b>既収載品目(医薬品各条(生薬等))の生薬の性状(におい及び味)の改正について(意見募集)</b>	
カクコン	132
カロコン	132
シャゼンシ	132
ビャクゴウ	132
ボウコン	132
キョウカツ	132
クコシ	132
サンシュユ	132
ショウズク	132
チョレイ	132
チョレイ末	132
<b>第十八改正日本薬局方に収載予定の改正案の追加改正(報告)</b>	
1. 通則	132
<b>薬局方関連通知など</b> <i>Authority Announcements</i>	
第十七改正日本薬局方正誤表の送付について(その4)	133
第十七改正日本薬局方(英文版)正誤表の送付について(その3)	134
参考情報「無菌医薬品包装の完全性評価」及び「無菌医薬品包装の漏れ試験法」の収載案の趣旨について	135
日本薬局方収載原案意見募集(令和元年6月分)に係るカラム情報の公開について	136

<b>海外薬局方情報</b> <i>Foreign Pharmacopoeial Information</i>	
非経口製剤の <i>in vitro</i> 溶出試験法	137
USP-NF の測色法の現代化	143

<b>標準品のご案内</b> <i>Useful Information</i>	
日本薬局方等標準品の頒布のご案内	154
アメリカ薬局方標準品の取次販売のご案内	168
LGC Standards 社不純物標準物質等および EP 標準品の取次販売のご案内	169



### Contents in English

<b>Revision Drafts</b>	
<b>Drafts for JP 18</b>	
1. General Tests, Processes and Apparatus	
(1) Revision	
5.01 Crude Drugs Test	173
9.41 Reagents, Test Solutions	173
2. Official Monographs	
(1) Addition	
Copovidone	174
Telmisartan and Amlodipine Besilate Tablets	177
Triazolam	180
(2) Revision	
Gelatin	182
Human Menopausal Gonadotrophin	185
Lauromacrogol	188
Purified Shellac	188
White Shellac	188
Wheat Starch	188
3. Official Monographs – Crude Drugs	
(1) Addition	
Byakkokaninjinto Extract	189
Unseiin Extract	193
(2) Revision	
Nuphar Rhizome	195
Perilla Herb	196
Toad Cake	197
4. Infrared Reference Spectra	
Copovidone	198
Triazolam	198
5. Ultraviolet-visible Reference Spectra	
Triazolam	199
6. General Information	
(1) Addition	
A basic concept of the quality assurance on biotechnological products (biopharmaceuticals)	199
Control of Culture Media and Strains of Microorganisms Used for Microbial Test Methods	204
Leak Tests for Packaging of Sterile Products	206
Packaging Integrity Evaluation of Sterile Products	210
Tablet Hardness Determinations	213
(2) Revision	
Capillary Electrophoresis	214
On the Scientific Names of Crude Drugs listed in the JP	221
<b>Revision of the description of crude drugs (odor and taste) for listed articles (official monographs)</b>	<b>222</b>
<b>Additional Revision of the Revision Drafts for JP 18</b>	
General Notices	223
<b>Authority Announcements</b>	
JP17 table of errata (March 29, 2019)	134
<b>Useful Information</b>	
PMRJ Reference Standards Ordering Information for Foreign Users	224



## 대한민국약전포럼 (Vol. 16, No. 1) Korean Pharmacopoeial Forum

---

발행일 : 2019년 6월 28일

발행인 : 이동희

편집위원 : 손수정, 이효민, 김주환, 김선희 (식품의약품안전평가원)

전인구, 김은정, 정현주 (의약품품질연구재단)

강종성 (충남대학교)

강찬순 (엠에프씨)

김완수 (일동제약)

김인규 (인천재능대학교)

나동희 (중앙대학교)

박경숙 (보령제약)

백완숙 (한국의약품시험연구원)

임희균 (알보젠코리아)

조정환 (숙명여자대학교)

발행처 : 식품의약품안전평가원

---

우)28159 충청북도 청주시 흥덕구 오송읍 오송생명2로 187 식품의약품안전평가원  
의료제품연구부 의약품연구과

Tel : 043-719-4608, Fax : 043-719-4600

Korean Pharmacopoeial Forum

