

대한민국약전 일부개정고시

1. 개정이유

「대한민국약전」 기준·규격을 국제조화하여 의약품의 적정한 품질관리를 합리적으로 지원하고, 연구개발사업 결과 등을 반영하여 최신 과학수준에 맞게 개선함으로써 선진화하고 우수한 품질의 의약품이 유통될 수 있도록 함

2. 주요내용

- 가. 확인시험 현대화 및 개선·오류 정정 등 (18건, 의약품각조 제 1·2부, 일반시험법, 일반정보)
- 나. 「제미플록사신메실산염 정」 신설(1건, 의약품각조 제1부)

3. 기타 참고사항

- 가. 관계법령: 약사법
- 나. 예산조치: 별도조치 필요 없음
- 다. 합 의: 해당사항 없음
- 라. 기 타: (1) 행정예고(‘21.12.7~‘22.2.4) 결과 특기사항 없음
(2) 규제심사: 신설·강화 규제 없음

식품의약품안전처 고시 제2022 - 10호

「약사법」 제51조제1항에 따른 「대한민국약전」(식품의약품안전처 고시 제2021-101호, 2021. 12. 2.)을 다음과 같이 개정 고시합니다.

2022년 2월 15일

식품의약품안전처장

대한민국약전 일부개정고시

대한민국약전 [별표 3] 의약품각조 제1부 일부를 다음과 같이 개정한다.

텍사메타손 순도시험 중 2) 유연물질 항에서 검액 조제법 중 “이 약 0.10 g을 아세톤 10 mL에 녹여 검액으로 한다. 이 액 2 mL를 정확하게 취하여 포름산암모늄 1.32 g을 물 1000 mL에 녹여서 넣어 pH 3.6으로 한 액을 넣어 100 mL로 하여 검액으로 한다.”를 “이 약 0.18 g을 아세토니트릴 100 mL에 녹인다. 이 액 33 mL를 정확하게 취하여 포름산암모늄완충액(pH 3.6)을 넣어 100 mL로 하여 검액으로 한다.”로 하고, 포름산암모늄완충액(pH 3.6) 조제법을 다음과 같이 신설한다.

순도시험 2) 유연물질

- 포름산암모늄완충액, pH 3.6 포름산암모늄 1.32 g에 물을 넣어 1000 mL로 하고 포름산으로 pH를 3.6으로 조정한다.

세포티암염산염 성상 중 “에탄올”을 “메탄올”로 한다.

아세트시스테인 캡슐 확인시험 및 정량법 일부를 다음과 같이 한다.

확인시험 정량법의 검액 및 표준액에서 얻은 주피크 유지시간 및 190 ~ 300 nm에서의 자외부흡수스펙트럼은 같다.

정 량 법

조작조건

검출기 : 자외부흡광도계 (측정파장 214 nm) 다만, 확인시험 시 광다이오드검출기 (190 ~ 300 nm)로 한다.

아트로핀황산염수화물 함량 규정 중 “이 약을 건조한 것은 정량할 때”를 “이 약은 정량할 때 환산한 무수물에 대하여”로, 건조감량을 수분함으로 하고, 정량법 중 “이 약을 건조하여”를 삭제한다.

수 분 2.0 ~ 4.0 % (0.5 g, 용량적정법, 직접적정)

암로디핀베실산염 순도시험 중 2) 유연물질 가)에서 표준액 (2)의 조제법 중 표준액 (1) “1.0 mL”를 “0.5 mL”로, 메탄올 “10 mL”를 “5 mL”로 하고, 4-메틸-2-펜타논·물·아세트산(100)혼합액“(50 : 25 : 25)”를 “(2 : 1 : 1)”로 한다.

클래리트로마이신 정 제제균일성시험을 “시험할 때 적합하다”로 하고,

정량법 중 “가루로 하여”를 “가루로 하여 적당량을 정밀하게 달아”로, “0.05 mol/L 인산이수소칼륨시액”을 “이동상”으로, “액체크로마토그래프용메탄올”을 “이동상”으로, 클래리트로마이신 ($C_{38}H_{69}NO_{13}$)의 역가 (μg) 계산식을 다음과 같이 한다.

정 량 법

클래리트로마이신 ($C_{38}H_{69}NO_{13}$)의 역가 (μg)

$$= \text{클래리트로마이신표준품의 역가 } (\mu\text{g}) \times Q_T / Q_S$$

티아민디설피드 순도시험 7) 티오크롬반응양성물질 중 티오크롬반응양성물질의 양(mg) 계산식을 다음과 같이 한다.

순도시험

티오크롬반응양성물질의 양(mg)

$$= \text{무수물로 환산한 티아민염산염표준품의 양 (mg)} \times (F_T - F_T') / (F_S - F_S') \times 0.78 \times (1 / 500)$$

0.78: 티아민염산염 ($C_{12}H_{17}ClN_4OS \cdot HCl$)으로부터 티아민 ($C_{12}H_{17}N_4OS$)으로의 환산계수

티페피딘히벤즈산염 순도시험 4) 유연물질 가), 나) 시스템의 성능 중 “파라옥시안식향산프로필”을 각각 “파라옥시벤조산프로필”로 하고, 나) 시스템의 성능 중 “히벤즈산, 티페피딘 및 파라옥시벤조산프로필”을 “히벤즈산, 파라옥시벤조산프로필 및 티페피딘”으로 한다.

L-페닐알라닌 순도시험 5) 중금속 중 검체 양 “0.1 g”을 “1.0 g”으로 한다.

피리독살포스페이트수화물 중 함량 규정을 다음과 같이 하고,

[41468-25-1]

이 약을 정량할 때 환산한 무수물에 대하여 피리독살포스페이트 ($C_8H_{10}NO_6P$: 247.14) 98.0 ~ 101.0 %를 함유한다.

건조감량을 수분으로 하고,

수 분 6.0 ~ 9.0 % (0.1 g, 용량적정법, 직접적정. 다만, 수분측정용 메탄올 대신에 이미다졸 50 g을 용해액 100 mL에 녹여 사용한다.)

○ 용해액 : 1-메톡시-2-프로판올 80 %, 에탄올(99.5) 18 %, 이미다졸 1 % 및 이미다졸브롬화수소산염 1 %.

정량법 중 “이 약을 건조하여 약 45 mg”을 “이 약 약 45 mg”으로, “피리독살포스페이트수화물표준품을 건조하여”를 “피리독살포스페이트수화물표준품 (미리 수분을 측정한다)”로, 피리독살포스페이트수화물 ($C_8H_{10}NO_6P$)의 양 (mg) 계산식을 다음과 같이 한다.

정 량 법

피리독살포스페이트수화물 ($C_8H_{10}NO_6P$)의 양 (mg)

= 무수물로 환산한 피리독살포스페이트수화물표준품의 양 (mg) ×
(A_T / A_S)

피밤피실린 정 확인시험 중 인산염완충액(pH 5.8) 조제법을 신설하고, 정량법 중 “아세트산염완충액(pH 4.6)”을 “아세트산염완충액 (pH 4.6)”으로, 피밤피실린 ($C_{22}H_{29}N_3O_6S$)의 역가 (μg) 계산식을 다음과 같이 한다.

확인시험

○ 인산염완충액, pH 5.8 인산이수소나트륨 1.19 g 및 인산이수소칼륨 8.25 g을 물에 녹여 1000 mL로 한다.

정 량 법

피밤피실린 ($C_{22}H_{29}N_3O_6S$)의 역가 (μg)

$$= \text{피밤피실린표준품의 역가 } (\mu\text{g}) \times V_T / V_S$$

제미플록사신메실산염 정을 별지 1과 같이 신설한다.

대한민국약전 [별표 4] 의약품각조 제2부 중 일부를 다음과 같이 개정한다.

저치환도히드록시프로필셀룰로오스 함량규정 중 “이 약을 건조한 것은 정량할 때”를 “이 약은 정량할 때 환산한 건조물에 대하여”로 한다.

정량법 중 일부와 히드록시프로폭실기 ($C_3H_7O_2$)의 양 (%) 계산식을 다음과 같이 한다.

정 량 법 「히드록시프로필셀룰로오스」의 정량법에 따라 시험한다. 다만, 요오드화이소프로필표준품은 15 μ L로 한다.

$$\begin{aligned} & \text{히드록시프로폭실기 (C}_3\text{H}_7\text{O}_2\text{)의 양 (\%)} \\ & = (Q_T / Q_S) \times (W_S / W_T) \times 44.17 \end{aligned}$$

W_S : 요오드화이소프로필표준품의 양 (mg)

W_T : 건조물로 환산한 검체의 양 (mg)

대한민국약전 [별표 5] 일반시험법 일부를 다음과 같이 개정한다.

83. 표준품, 시약·시액, 용량분석용표준액, 표준액, 색의 비교액, 파장 및 투과율보정용 광학필터, 계량기·용기, 멸균법 및 무균조작법 2) 시약·시액 아세트산·아세트산나트륨완충액 중 “100 mL”를 “1000 mL”로 한다.

인산염완충액 중 “인산염완충액, pH 5.8 인산수소이나트륨 1.192 g 및 인산이수소칼륨 8.25 g을 물에 녹여 1000 mL로 한다”를 삭제한다.

페링시액의 조제방법 명확화 및 중복 기재를 삭제하고 다음과 같이 한다.

페링시액 : 이 액을 쓸 때 구리액과 알칼리성타르타르산염액을 같은 용량으로 섞는다.

구리액 : 황산구리(II)오수화물 34.660 g에 물을 넣어 녹여 500 mL로 한

다. 유리마개병에 거의 가득 채워서 보존한다.

알칼리성타르타르산염액 : 타르타르산나트륨칼륨사수화물 173 g 및 수산화나트륨 50 g을 달아 물에 녹여 500 mL로 한다. 폴리에틸렌병에 보존한다.

페링시액의 알칼리성 구리시액(페링시액의 알칼리성 동시액) 황산구리(II)오수화물 4.0g, 무수탄산나트륨 24g, 탄산수소나트륨 16g, 무수황산나트륨 180g 및 타르타르산나트륨칼륨사수화물 12g을 달아 물을 넣어 900 mL로 만든다. 이 액을 10분간 끓인 다음 식히고, 물을 넣어 1L로 하고 밀봉하여 1주일간 방치한 다음 유리여과기(G3)로 여과하여 광보존한다. 페링시액, 전분소화력시험용 이 액을 쓸 때 구리액과 알칼리성타르타르산염액을 같은 용량으로 섞는다.

구리액 : 황산구리(II)오수화물 34.660 g을 정밀하게 달아 물을 넣어 녹여 정확하게 500 mL로 한다. 유리마개병에 거의 가득 채워서 보존한다.

알칼리성타르타르산염액 : 타르타르산칼륨나트륨사수화물 173 g 및 수산화나트륨 50 g을 달아 물에 녹여 정확하게 500 mL로 한다. 폴리에틸렌병에 보존한다.

83. 표준품, 시약·시액, 용량분석용표준액, 표준액, 색의 비교액, 파장 및 투과율보정용 광학필터, 계량기·용기, 멸균법 및 무균조작법 3) 용량분석용 표준액 0.02 mol/L 과망간산칼륨액 중 수산나트륨 (표준시약)으로 표정한 시약은 삭제하고, 옥살나트륨 (표준시약)으로 표정한

0.02 mol/L 과망간산칼륨액 중 “얼음으로 식히고”를 “방냉하고”로 한다.

0.1 mol/L 질산은액 중복 기재를 삭제하고, “방랭”를 “방냉”으로 한다.

대한민국약전 [별표 6] 일반정보 일부를 다음과 같이 개정한다.

3. 경구용약품의 용출규격 설정가이드라인 4. 용출 규격 설정 시 일반적 고려사항 나. 용출시험조건 (나) 시험액 종류 4) pH 6.0 시험액 중 “인산이수소나트륨·구연산완충액 (pH 6.0)”을 “인산이수소나트륨·시트르산완충액 (pH 6.0)”으로 한다.

부 칙

제1조(시행일) 이 고시는 고시 후 3개월이 경과한 날부터 시행한다.

제2조(적용례) 이 고시는 이 고시 시행 후 최초로 제조업자가 제조하거나 수입자가 수입한 의약품부터 적용한다.

[별지1]

제미플록사신메실산염 정

Gemifloxacin Mesilate Tablets

이 약은 정량할 때 표시량의 90.0 ~ 110.0 %에 해당하는 제미플록사신 ($C_{18}H_{20}FN_5O_4$: 389.38)을 함유한다.

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

확인시험 1) 이 약 및 제미플록사신메실산염표준품을 적외부스펙트럼측정법의 페이스트법에 따라 측정할 때 같은 파수에서 같은 강도의 흡수를 나타낸다.

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

순도시험 유연물질 이 조작은 빛을 피하여 차광한 용기를 사용한다.

정량법에서 얻은 검액 및 표준액 20 μ L씩을 가지고 다음 조건으로 액체크로마토그래프법에 따라 시험한다. 각 액의 피크면적을 자동적분법에 따라 측정하여 유연물질의 양을 구할 때 각 유연물질의 양은 허용기준 (%) 이하이다.

유연물질의 양 (%)

$$= (C_S / C_T) \times (A_i / A_S) \times 0.802 \times 100$$

C_S : 표준액 중 제미플록사신메실산염의 농도 (mg/mL)

C_T : 검액 중 제미플록사신의 표시량에 따른 농도 (mg/mL)

A_i : 검액에서 얻은 각 유연물질의 피크면적

A_S : 표준액에서 얻은 제미플록사신의 피크면적

0.802: 제미플록사신메실산염 ($C_{18}H_{20}FN_5O_4 \cdot CH_4O_3S$)으로부터 제미플록사신 ($C_{18}H_{20}FN_5O_4$)의 환산계수

화합물	상대 유지 시간	허용 기준 (%)
제미플록사신 <i>E</i> -이성질체	0.78	1.0
제미플록사신	1.0	-
개개 유연물질	-	0.2
총 유연물질	-	1.5

조작조건

희석액, 검출기, 칼럼, 칼럼온도, 이동상 및 유량은 정량법의 조작조건을 따른다.

측정범위 : 제미플록사신 유지시간의 1.3 배 이상

시스템적합성

검출의 확인 : 제미플록사신메실산염표준품에 희석액을 넣어 0.06 μ g/mL로 하여 민감도확인용액으로 한다. 이 액 20 μ L를 가지고 위의

조건으로 조작할 때 신호대 잡음비는 10 이상이다.

시스템의 성능 : 제미플록사신메실산염표준품에 희석액을 넣어 0.5 mg/mL로 하여 시스템적합성용액으로 한다. 이 액 20 μ L를 가지고 위의 조건으로 조작할 때 제미플록사신 *E*-이성질체와 제미플록사신 분리도는 5.0 이상이다. 표준액 20 μ L를 가지고 위의 조건으로 조작할 때, 제미플록사신 피크의 대칭계수는 2.0 이하이다.

시스템의 재현성 : 표준액 20 μ L를 가지고 위의 조건으로 시험을 6 회 반복할 때 제미플록사신 피크면적의 상대표준편차는 1.0 % 이하이다.

용출시험 이 약 1 정을 취하여 0.01 mol/L 염산시액 900 mL를 시험액으로 하여 용출시험법 제 2 법에 따라 매분 50 회전으로 시험한다. 용출시험 시작 30 분 후에 용출액을 취하여 공경 0.45 μ m 이하의 멤브레인필터로 여과한다. 이 여액 V mL를 정확하게 취하여 시험액을 넣어 정확하게 V' mL로 하여 검액으로 한다. 제미플록사신메실산염 표준품을 시험액에 녹여 0.01 mg/mL로 하여 표준액으로 한다. 검액 및 표준액을 가지고 자외가시부흡광도측정법에 따라 시험하여 파장 343 nm에서의 흡광도 A_T 및 A_S 를 측정한다. 이 약의 30 분간의 용출률이 70 %(Q) 이상일 때 적합하다.

$$\begin{aligned} & \text{제미플록사신 (C}_{18}\text{H}_{20}\text{FN}_5\text{O}_4\text{) 표시량에 대한 용출률 (\%)} \\ & = C_S \times (A_T / A_S) \times (V' / V) \times (1 / C) \times 0.802 \times 90000 \end{aligned}$$

C_S : 표준액 중 제미플록사신메실산염의 농도 (mg/mL)

A_T : 검액의 흡광도

A_S : 표준액의 흡광도

C : 1 정 중 제미플록사신 ($C_{18}H_{20}FN_5O_4$)의 표시량 (mg)

0.802: 제미플록사신메실산염 ($C_{18}H_{20}FN_5O_4 \cdot CH_4O_3S$)으로부터 제미플록사신($C_{18}H_{20}FN_5O_4$)의 환산계수

제제균일성시험 시험할 때 적합하여야 한다.

정 량 법 이 조작은 빛을 피하여 차광한 용기를 사용한다.

이 약 20 정 이상을 가지고 그 질량을 정밀하게 달아 가루로 한다. 제미플록사신 ($C_{18}H_{20}FN_5O_4$) 약 320 mg에 해당하는 양을 정밀하게 달아 희석액 약 350 mL를 넣어 15 분간 흔들어서 섞은 다음, 약 30 분간 초음파 처리한다. 이 액에 희석액을 넣어 정확하게 500 mL로 한다. 이 액을 취해 희석액을 넣어 제미플록사신 ($C_{18}H_{20}FN_5O_4$) 0.13 mg/mL로 하여 검액으로 한다. 따로 제미플록사신메실산염표준품을 희석액에 녹여 0.17 mg/mL로 하여 표준액으로 한다.

검액 및 표준액 20 μ L씩을 가지고 다음 조건으로 액체크로마토그래프법에 따라 시험하여 각 액의 제미플록사신 피크면적 A_T 및 A_S 를 측정한다.

제미플록사신 ($C_{18}H_{20}FN_5O_4$)의 양 (mg)

$$= \text{제미플록사신메실산염표준품의 양 (mg)} \times (A_T / A_S) \times 0.802$$

A_T : 검액에서 얻은 제미플록사신의 피크면적

A_S : 표준액에서 얻은 제미플록사신의 피크면적

0.802: 제미플록사신메실산염 ($C_{18}H_{20}FN_5O_4 \cdot CH_4O_3S$)으로부터 제미플록사신 ($C_{18}H_{20}FN_5O_4$)의 환산계수

- 희석액: 물·아세토니트릴·1 mol/L 인산염완충액(18 : 5 : 2)
- 1 mol/L 인산염완충액: 인산이수소나트륨일수화물 138 g을 물에 녹여 1000 mL로 한다.

조작조건

검출기 : 자외부흡광광도계 (측정파장 272 nm)

칼 럼 : 안지름 약 4.6 mm, 길이 약 25 cm의 스테인레스강관에 5 μ m의 액체크로마토그래프용옥타데실실릴실리카겔을 충전한다.

칼럼온도 : 30 $^{\circ}$ C 부근의 일정 온도

이동상 : 물·아세토니트릴·트리플루오로아세트산혼합액(80 : 20 : 0.1)

유 량 : 1.0 mL/분

측정범위 : 제미플록사신 유지시간의 1.3 배 이상

시스템적합성

시스템의 성능 : 표준액 20 μ L를 가지고 위의 조건으로 조작할 때, 제미플록사신 피크의 대칭계수는 2.0 이하이다.

시스템의 재현성 : 표준액 20 μ L씩을 가지고 위의 조건으로 시험을 6회 반복할 때 제미플록사신 피크면적의 상대표준편차는 1.0 % 이하이다.

저 장 법 차광한 기밀용기.

참 고

제미플록사신 *E*-이성질체: (*E*)-7-[3-(아미노메틸)-4-(메톡시이미노)피롤리딘-1-일]-1-시클로프로필-6-플루오로-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복실산 모노메탄설포네이트

