

식품의약품안전처 공고 제2021 - 561호

「약사법」 제51조제1항에 따른 「대한민국약전」(식품의약품안전처 고시 제2021-101호, 2021. 12. 2.)을 일부 개정함에 있어 국민에게 미리 알려 의견을 수렴하고자 그 취지, 개정 이유 및 주요 내용을 「행정절차법」 제46조에 따라 다음과 같이 공고합니다.

2021년 12월 7일

식품의약품안전처장

대한민국약전 일부개정고시(안) 행정예고

1. 개정이유

「대한민국약전」 기준·규격을 국제조화하여 의약품의 적절한 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. 의견제출

「대한민국약전」 일부개정고시(안)에 대하여 의견이 있는 단체 또는 개인은 2021년 2월 4일까지 다음 사항을 기재한 의견서를 식품의약품안전처장(주소: (우) 28159, 충청북도 청주시 흥덕구 오송읍 오송생명2로 187 식품의약품안전처, 전자메일: pharmpolicy@korea.kr)에게 제출하여 주시기 바랍니다.

가. 예고사항에 대한 의견(찬, 반 여부와 그 사유)

나. 성명(단체인 경우 단체명과 그 대표자 성명), 주소 및 전화번호

다. 기타 참고사항

식품의약품안전처 고시 제2021 - 561호

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

2021년 12월 7일

식품의약품안전처장

대한민국약전 일부개정고시(안)

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 아세트니트릴 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, “액체크로마토그래
 프용메탄올”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 티오크롬반응양
 성물질의 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 “히
 벤즈산, 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, 내부표준액은 *n*-옥탄의 *o*-자일렌용액(1 → 50)으로 한다.

히드록시프로폭실기 ($C_3H_7O_2$)의 양 (%)

$$= (Q_T / Q_S) \times (W_S / W_T) \times 44.17$$

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 한다. 유리마개병에 거의 가득 채워서 보존한다.

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

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, 포장 및 투과율보정용 광학필터, 계량기·용기, 멸균법 및 무균조작법 3) 용량분석용 표준액 0.02 mol/L 과망간산칼륨액 중 수산화나트륨 (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. 경구용 의약품의 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

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.

제미플록사신메실산염 ($C_{18}H_{20}FN_5O_4 \cdot CH_4O_3S$)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 : 자외부흡광도계 (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

