

대한민국약전포럼

Korean Pharmacopoeial Forum

Vol. 13, No.1 June 2016

공정서 개정안 Drafts for Revision

대한민국약전 일반시험법 제·개정(안)
대한민국약전 의약품각조 1부 제·개정(안)
대한민국약전 의약품각조 2부 제·개정(안)

의약품 정보 Pharmaceutical Information

유산균제제 품질확보를 위한 규격설정 가이드라인

외국약전 정보 Foreign Pharmacopoeial Information

외국약전 동향 및 이슈

식약처 표준품 MFDS Reference Standards

표준품 분양 목록



대한민국약전포럼

(Korean Pharmacopoeial Forum)

대한민국약전포럼은 식품의약품안전처의 의약품 등 안전관리 연구개발사업의 연구결과를 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 독자 여러분의 다양한 의견을 청취하는 것을 목적으로 하고 있으므로 언제나 독자 여러분의 의견, 학술논문 또는 평론을 환영합니다. 여러분의 다양한 의견 등은 식품의약품안전처의 대한민국약전 등 기준 개정(안)에 반영되어 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 식품의약품안전평가원 의약품연구과로 보내주시기 바랍니다.

☞ 충청북도 청주시 흥덕구 오송읍 오송생명2로 187 오송보건의료행정타운
식품의약품안전평가원 의료제품연구부 의약품연구과

또한, 대한민국약전포럼 Vol. 13, No. 1은 식품의약품안전처의 연구개발사업 관련 규정에 따라 (재)한국보건공정서연구회에 기술용역을 의뢰하여 발행되었으며, 개선사항, 오탈자 등이 있을 경우 아래 (재)한국보건공정서연구회로 알려 주시기 바랍니다.

☞ 서울특별시 은평구 진흥로 163 (재)한국보건공정서연구회

대한민국약전포럼

Korean Pharmacopoeial Forum Vol.13 No.1

June 2016

목 차 Contents

공정서 개정안 Drafts for Revision

대한민국약전 일반시험법 개정(안)	7
19. 불용성이물시험법	7
33. 아미노산시험법	7
40. 열분석법	13
49. 자외가시부흡광도측정법	18
50. 잔류용매시험법	19
51. 적외부스펙트럼측정법	27
대한민국약전 일반시험법 신설(안)	29
겔보기밀도 및 탭밀도 측정법	29
광학현미경법	31
디메틸아닐린시험법	34
레이저회절법을 이용한 입자경 측정법	35
미세열량측정법에 의한 결정형 고체의 특성 분석 및 액체열량측정법	40
분체의 미세한 정도 표시법	43
분체의 입자밀도 측정법	44
비표면적측정법	46
수은압입법을 이용한 공극률 측정법	49
에틸렌글리콜, 디에틸렌글리콜, 트리에틸렌글리콜 시험법	52
에틸렌옥사이드 및 디옥산시험법	53
온도계	54
이산화황시험법	54
이온크로마토그래프법	55
질량분석법	58
체분급법	64
탁도시험법	67
대한민국약전 일반정보 신설(안)	69
분체유동성	69
미생물의 특성분석, 동정 및 균주 분류	73
핵자기공명(NMR)스펙트럼측정법을 이용한 정량 분석 기법 및 응용	79
근적외선 흡수 스펙트럼 측정법 (적외부스펙트럼측정법)	81
멸균과 멸균보증	86
정제의 경도	91
결정다형	95
라만분광법	96
위장약의 pH 시험법	104
대한민국약전 의약품각조 1부 개정(안)	105
덱스트로메토르판브롬화수소산염수화물 Dextromethorphan Hydrobromide Hydrate	105
디아스타제:프로테아제 Diastase-protease	106

디클록사실린나트륨수화물 Dicloxacillin Sodium Hydrate	108
바캄피실린염산염 Bacampicillin Hydrochloride	109
세파드록실수화물 Cefadroxil Hydrate	110
세파졸린나트륨 Cefazolin Sodium	111
세팔렉신수화물 Cefalexin Hydrate	112
세포탁심나트륨 Cefotaxime Sodium	114
세푸록심나트륨 Cefuroxime Sodium	115
아목시실린나트륨 Amoxicillin Sodium	116
아목시실린수화물 Amoxicillin Hydrate	117
암피실린나트륨 Ampicillin Sodium	119

암피실린무수물 Anhydrous Ampicillin	120
암피실린수화물 Ampicillin Hydrate	121
클록사실린나트륨수화물 Cloxacillin Sodium Hydrate	122
티카르실린나트륨 Ticarcillin Sodium	124
판크레아틴 Pancreatin	125
플루클록사실린나트륨 Flucloxacillin Sodium	126
피밤피실린 Pivampicillin	127
피브메실리남염산염 Pivmecillinam Hydrochloride	129
피페라실린나트륨 Piperacillin Sodium	130

대한민국약전 의약품각조 1부 신설(안) 132

디아스타제·프로테아제·셀룰라제 Diastase·protease·cellulase	132
리파제 Lipase	133

셀룰라제 Cellulase	133
프로테아제 Protease	134

대한민국약전 의약품각조 1부 삭제(안) 135

디아스타제·프로테아제·셀룰라제2000I Diastase·protease·cellulase 2000 I	135
디아스타제·프로테아제·셀룰라제2000III Diastase·protease·cellulase 2000 III	135
디아스타제·프로테아제·셀룰라제2000IV Diastase·protease·cellulase 2000 IV	136
디아스타제·프로테아제·셀룰라제700G Diastase·protease·cellulase 700 G	136
리파제 I Lipase I	136
리파제 II Lipase II	137

비오타밀라제1500 Biotamylase 1500	137
셀룰라제AP3II Cellulase AP3 II	137
셀룰라제AP3III Cellulase AP3 III	138
판셀라제 Pancellase	138
판크레아틴I Pancreatin I	138
판프로신 Panprosin	139
프로나제A Pronase A	139
프로나제B Pronase B	139
헤미셀룰라제 Hemicellulase	140

대한민국약전 의약품각조 2부 개정(안) 141

감자전분 Potato Starch	141
밀전분 Wheat Starch	142
백당 Sucrose	144
쌀전분 Rice Starch	145
옥수수전분 Corn Starch	147
메틸셀룰로오스 Methylcellulose	148
무수유당 Anhydrous Lactose	151
무수인산수소칼슘 Anhydrous Dibasic Calcium Phosphate	152
미결정셀룰로오스 Microcrystalline Cellulose	153

벤질알코올 Benzyl Alcohol	155
분말셀룰로오스 Powdered Cellulose	156
유당수화물 Lactose Hydrate	158
인산수소칼슘수화물 Dibasic Calcium Phosphate Hydrate	159
카르멜로오스 Carmellose	161
카르멜로오스나트륨 Carmellose Sodium	163
카르멜로오스나트륨 정 Carmellose Sodium Tablets	163
카르멜로오스칼슘 Carmellose Calcium	164

파라옥시벤조산메틸 Methylparaben	165	파라옥시벤조산에틸 Ethylparaben	170
파라옥시벤조산부틸 Butylparaben	167	파라옥시벤조산프로필 Propylparaben	172

의약품 정보 Pharmaceutical Information

유산균제제 품질확보를 위한 규격설정 가이드라인	175
---------------------------------	-----

외국약전 정보 Foreign Pharmacopoeial Information

외국약전 동향 및 이슈	189
--------------------	-----

식약처 표준품 MFDS Reference Standards

표준품 분양 목록	207
-----------------	-----

「대한민국약전」 일반시험법 개정(안) - 의견수렴용

국제조화를 반영하여 일반시험법 중 불용성이물시험법, 아미노산시험법, 열분석법, 자외가시부흡광도측정법, 잔류용매시험법, 적외부스펙트럼측정법에 대하여 다음과 같이 개정 초안을 작성하였으며 이에 대한 많은 의견을 수렴하고자 한다.

현 행

개 정 안

19. 불용성이물시험법

19. 불용성이물시험법

불용성이물시험법은 점안제 및 주사제 중 불용성이물의 유무를 확인하는 시험법이다.

불용성이물시험법은 점안제 및 주사제 중 불용성이물의 유무를 확인하는 시험법이다.

점안제 수용액인 점안제 및 쓸 때 녹여 쓰는 점안제의 수성용제는 흰색광원을 써서 3000 ~ 5000 렉스 밝기의 위치에서 육안으로 관찰할 때 맑으며 쉽게 검출되는 불용성이물이 없다.

점안제 수용액인 점안제 및 쓸 때 녹여 쓰는 점안제의 수성용제는 흰색광원을 써서 3000 ~ 5000 렉스 밝기의 위치에서 육안으로 관찰할 때 맑으며 쉽게 검출되는 불용성이물이 없다.

주사제 제 1 법 용액인 주사제 및 쓸 때 녹여 쓰는 주사제의 용제는 용기의 바깥쪽을 깨끗이 닦고 흰색광원 바로 아래 약 1000 렉스 밝기의 위치에서 육안으로 관찰할 때 맑으며 쉽게 검출되는 불용성이물이 없다. 다만 플라스틱제수성주사제용기를 쓴 이 제제에서는 위 및 아래에 흰색광원을 써서 8000 ~ 10000 렉스 밝기의 위치에서 육안으로 관찰한다.

주사제 제 1 법 용액, 현탁액 또는 유탁액인 주사제 및 쓸 때 녹여 쓰는 혹은 쓸 때 현탁하여 사용하는 주사제의 용해액 등은 이 방법에 따른다. 용기의 바깥쪽을 깨끗이 닦고 흰색광원 바로 아래 약 1000 렉스 밝기의 위치에서 육안으로 관찰할 때 쉽게 검출되는 불용성이물이 없다. 다만 플라스틱제수성주사제용기를 쓴 이 제제에서는 위 및 아래에 흰색광원을 써서 8000 ~ 10000 렉스 밝기의 위치에서 육안으로 관찰한다.

제 2 법 쓸 때 녹여 쓰는 주사제는 용기의 바깥쪽을 깨끗이 닦고 이물이 들어가지 않도록 충분히 조심하여 첨부한 용제 또는 주사용수를 써서 녹이고 흰색광원 바로 아래 약 1000 렉스 밝기의 위치에서 육안으로 관찰할 때 맑으며 분명히 볼 수 있는 불용성이물이 없다.

제 2 법 쓸 때 녹여 쓰거나 쓸 때 현탁하여 사용하는 주사제는 이 방법에 따른다. 용기의 바깥쪽을 깨끗이 닦고 이물이 들어가지 않도록 충분히 조심하여 첨부한 용해액 또는 주사용수를 써서 용해 또는 현탁하여 흰색광원 바로 아래 약 1000 렉스 밝기의 위치에서 육안으로 관찰할 때 맑으며 분명히 볼 수 있는 불용성이물이 없다.

33. 아미노산시험법

33. 아미노산시험법

1. 확인시험

1) 박층크로마토그래프법

1. 확인시험

1) 박층크로마토그래프법

현 행

제 1 법 각각의 아미노산표준품 0.1 g을 달아 물을 넣어 녹여 100 mL로 하여 각각의 표준액으로 한다. 따로 이 약 일정량을 가지고 물을 넣어 녹여 표준액과 비슷한 농도로 만들고 여과한 여액을 검액으로 한다. 이들 액을 가지고 박층크로마토그래프법에 따라 시험한다. 검액 및 표준액 10 μL 씩을 박층크로마토그래프용 실리카겔(형광제 첨가)를 써서 만든 박층판에 점적한다. 다음에 n-부탄올·아세트산(100)·물 혼합액(2 : 1 : 1)을 전개용매로 10 cm 전개한 후 n-부탄올·강암모니아수 혼합액(2 : 1)을 전개용매로 10 cm 전개하여, 80 ℃에서 30 분간 가열하고 닦아낸 다음 다시 80 ℃에서 10 분간 가열할 때, 검액 및 표준액은 같은 R_f 값에서 같은 색상의 반점을 나타낸다.

개 정 안

제 1 법 각각의 아미노산표준품 10 mg을 달아 물을 넣어 녹여 10 mL로 하여 각각의 표준액으로 한다. 따로 이 약 일정량을 가지고 물을 넣어 녹여 표준액과 비슷한 농도로 만들고 여과한 여액을 검액으로 한다. 이들 액을 가지고 박층크로마토그래프법에 따라 시험한다. 검액 및 표준액 10 μL 씩을 박층크로마토그래프용 실리카겔을 써서 만든 박층판에 점적한다. 다음에 n-부탄올·아세트산(100)·물 혼합액(2 : 1 : 1)을 전개용매로 10 cm 전개한 후 n-부탄올·강암모니아수 혼합액(2 : 1)을 전개용매로 10 cm 전개하여, 80 ℃에서 30 분간 가열하고 닦아낸 다음 다시 80 ℃에서 10 분간 가열할 때, 검액 및 표준액은 같은 R_f 값에서 같은 색상의 반점을 나타낸다.

대상성분	대상성분
L-아스파르트산	L-글리신
L-세린	L-시스틴
L-프롤린	L-메티오닌
L-알라닌	L-류신
L-발린	L-페닐알라닌
L-이소류신	L-오르니틴염산염
L-티로신	타우린
L-리신	L-시스테인
L-히스티딘	L-트리프토판
L-아르기닌	L-리신염산염
L-아스파라긴	L-히스티딘염산염
L-트레오닌	L-아르기닌염산염
L-글루타민산	

제 2 법 각각의 아미노산 표준품 10.0 mg을 달아 물을 넣어 녹여 100 mL로 하여 각각의 표준액으로 한다. 따로 이 약 일정량을 가지고 물을 넣어 녹여 표준액과 비슷한 농도로 만들고 여과한 여액을 검액으로 한다. 이들 액을 가지고 박층크로마토그래프법에 따라 시험한다. 검액 및 표준액 10 μL 씩을 박층크로마토그래프용 셀룰로오스를 써서 만든 박층판에 점적한다. 다음에 n-부탄올·아세트산·물·디에틸아민 혼합액(30 : 30 : 15 : 6)을 전개용매로 10 cm 전개한 후 이소프로판올·물·포름산 혼합액(80 : 20 : 4) 또는 부탄올·부탄올·물·디시클로헥실아민 혼합액(30 : 30 : 15 : 6)을 전개용매로 하여 전개하고 80 ℃에서 30 분간 가열하고 이삭틴황산시액 또는 닦아낸 다음 다시 80 ℃에서 10 분간 가열할 때, 검액 및 표준액은 같은 R_f 값에서 같은 색상의 반점을 나타낸다.

제 2 법 각각의 아미노산 표준품 10.0 mg을 달아 물을 넣어 녹여 100 mL로 하여 각각의 표준액으로 한다. 따로 이 약 일정량을 가지고 물을 넣어 녹여 표준액과 비슷한 농도로 만들고 여과한 여액을 검액으로 한다. 이들 액을 가지고 박층크로마토그래프법에 따라 시험한다. 검액 및 표준액 10 μL 씩을 박층크로마토그래프용 셀룰로오스를 써서 만든 박층판에 점적한다. 다음에 n-부탄올·아세트산·물·디에틸아민 혼합액(30 : 30 : 15 : 6)을 전개용매로 10 cm 전개한 후 이소프로판올·물·포름산 혼합액(80 : 20 : 4) 또는 부탄올·부탄올·물·디시클로헥실아민 혼합액(30 : 30 : 15 : 6)을 전개용매로 하여 전개하고 80 ℃에서 30 분간 가열하고 이삭틴황산시액 또는 닦아낸 다음 다시 80 ℃에서 10 분간 가열할 때, 검액 및 표준액은 같은 R_f 값에서 같은 색상의 반점을 나타낸다.

현 행	개 정 안
-----	-------

2) 액체크로마토그래프법

(생략)

3) 자외가시부흡광도측정법

(생략)

2. 정 량 법

1) L-시스테인, N-아세틸-L-시스테인, N-아세틸-L-티로신 및 L-트립토판 이외의 아미노산 성분

성분명	농도 ($\mu\text{g/mL}$)	성분명	농도 ($\mu\text{g/mL}$)
L-아스파라긴산	40	L-트레오닌	35
L-세린	32	L-글루타민산	44
L-프롤린	70	L-글리신 (아미노아세트산)	26
L-알라닌	27	L-시스틴	10
L-발린	35	L-메티오닌	45
L-이소로이신	40	L-류신	40
L-티로신	55	L-페닐알라닌	50
L-오르니틴	40	염산 L-오르니틴	50
L-리신	44	염산-L-리신 (아세트산 L-리신)	55
L-히스티딘	47	염산 L-히스티딘	63
L-아르기닌	52	염산 L-아르기닌	63
L-아스파라긴	50	아미노에틸설포산	30

가. 표준액 각 아미노산 표준품을 정밀하게 달아 각각의 최종농도가 아래와 같이 함유되도록 만들어 표준액으로 한다. 다만, 필요하면 농도를 조절할 수 있다.

나. 검액 이 약을 가지고 표시량에 따라 일정량을 정밀하게 달아 각각의 아미노산의 최종농도가 표준액과 비슷하도록 0.02 mol/L 염산을 넣어 흔들어 섞은 다음 적절하게 희석 또는 여과하여 검액으로 한다.

다. 조작 검액 및 표준액을 가지고 다음 조건으로 액체크로마토그래프법에 따라 시험하여 각각의 피크면적 A_T 및 A_S 를 측정한다. 다만, L-아스파라긴산-L-오르니틴은 각 액의 L-아스파라긴산과 L-오르니틴의 피크면적을 합한 것을 피크면적으로 한다.

$$\begin{aligned}
 & \text{각 아미노산의 양(mg)} \\
 & = \text{각 아미노산 표준액의 최종농도}(\mu\text{g/mL}) \\
 & \quad \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{\text{희석배수}}{1000}
 \end{aligned}$$

조작조건

2) 액체크로마토그래프법

(현행과 같음)

3) 자외가시부흡광도측정법

(현행과 같음)

2. 정 량 법

1) L-시스테인, N-아세틸-L-시스테인 및 N-아세틸-L-티로신 이외의 아미노산 성분

가. 표준액 각 아미노산 표준품을 정밀하게 달아 각각의 최종농도가 0.1 $\mu\text{mol/L}$ 가 되도록 하여 표준액으로 한다.

성분명	성분명
타우린	L-류신
L-아스파르트산	L-티로신
L-트레오닌	L-페닐알라닌
L-세린	L-오르니틴
L-글루타민산	L-리신
L-프롤린	L-히스티딘
L-글리신	L-트리프토판
L-알라닌	L-아르기닌
L-시스틴	L-오르니틴염산염
L-발린	L-히스티딘염산염
L-메티오닌	L-아르기닌염산염
L-이소류신	

나. 검액 이 약을 가지고 표시량에 따라 일정량을 정밀하게 달아 각각의 아미노산의 최종농도가 0.1 $\mu\text{mol/L}$ 가 되도록 0.02 mol/L 염산으로 희석한다.

다. 조작 검액 및 표준액 20 μL 을 가지고 다음 조건으로 액체크로마토그래프법에 따라 시험하여 각각의 피크면적 A_T 및 A_S 를 측정한다. 다만, L-아스파라긴산-L-오르니틴은 각 액의 L-아스파라긴산과 L-오르니틴의 피크면적을 합한 것을 피크면적으로 한다.

$$\begin{aligned}
 & \text{각 아미노산의 양(mg)} \\
 & = \text{각 아미노산 표준품의 양(mg)} \times \frac{A_T}{A_S}
 \end{aligned}$$

조작조건

검출기 : 가시부흡광도계(측정파장 570 nm, 프롤린

현 행

검출기 : 가시부흡광도계 (측정파장 570 nm, 다만 프롤린 및 아스파라긴은 440 nm)

칼 럼 : 안지름 약 2.6 mm, 길이 약 15 cm인 스테인레스관에 아미노산분석용 이온교환수지를 충전한다.

칼럼온도 : 53 °C 부근의 일정온도

화학반응조온도 : 98 °C 부근의 일정온도

이동상 : 6 종의 완충액 (아래표와 같이 시트르산나트륨이 수화물을 적당량의 물에 녹이고 수산화나트륨 염화나트륨, 시트르산일수화물, 에탄올, 벤질알코올, 티오디글리콜 및 BRIJ-35-용액을 넣어 흔들어서 섞고 pH를 맞추는 다음 물을 넣어 1000 mL로 한다. 미리 카프릴산을 넣은 완충액 저장병에 위의 용액을 여과하여 넣고 하룻밤 방치한 다음 pH를 다시 맞추는 액)을 가지고 아래표의 완충액의 순서로 송액한다.

	완충액 1	완충액 2	완충액 3	완충액 4	완충액 5	완충액 6
용도	이동상 1	이동상 2	이동상 3	이동상 4	검체 희석	칼럼 재생
나트륨 농도 (mol/L)	0.2	0.2	0.2	1.2	0.2	0.2
물	700 mL	700 mL	700 mL	700 mL	700 mL	700 mL
시트르산 나트륨 이수화물	7.74 g	7.74 g	14.71 g	26.67 g	4.9 g	-
수산화 나트륨	-	-	-	-	-	0.8 g
염화나트륨	7.07 g	7.07 g	2.92 g	54.35 g	8.8 g	-
시트르산 일수화물	20.00 g	20.00 g	10.50 g	6.10 g	35.0 g	-
에탄올	130 mL	130 mL	-	-	-	-
벤질알코올	-	-	-	5.0 mL	-	-
티오디글리콜	5 mL	5 mL	5 mL	-	5 mL	-
BRIJ-35용액	4 mL	4 mL	4 mL	4 mL	4 mL	4 mL
pH	3.3	3.3	4.3	4.9	2.2	-
전체량	1000 mL	1000 mL	1000 mL	1000 mL	1000 mL	1000 mL
카프릴산	0.1 mL	0.1 mL	0.1 mL	0.1 mL	0.1 mL	0.1 mL

반응시약 : 닌히드린반응시약

이동상유량 : L-아스파라긴산의 유지시간이 약 10 분이 되도록 (약 0.225 mL/분) 조정한다.

칼럼의 선정 : 표준액 50 µL를 가지고 위의 조건으로 시험할 때 아미노에틸설포산, L-아스파라긴산, L-트레오닌, L-세린, L-글루타민산, L-프롤린, 아미노아세트산 (L-글리신), L-알라닌, L-시스틴, L-발린, L-메티오닌, L-이소로이신, L-로이신, L-티로신, L-페닐알라닌,

개 정 안

440 nm)

칼 럼 : 안지름 약 4.6 mm, 길이 약 6 cm인 스테인레스관에 3 µm의 아미노산분석용 이온교환수지를 충전한다.

칼럼온도 : 57 °C 부근의 일정온도

화학반응조온도 : 135 °C 부근의 일정온도

이동상 : 시트르산나트륨계의 완충액

	이동상1	이동상2	이동상3	이동상4	칼럼재생 용액
증류수	700	700	700	700	700 mL
시트르산 나트륨 이수화물	6.19 g	7.74 g	13g31	26g67	
수산화 나트륨					8.00 g
염화나트륨	5.66 g	7.07 g	3.74 g	54g35	
시트르산 일수화물	19g80	22g00	12g50	6.10 g	
에탄올	130	20 mL	4 mL		100 mL
벤질알코올				5 mL	
티오디글리콜	5 mL	5 mL	5 mL		
BRIJ-35용액	4 mL	4 mL	4 mL	4 mL	4 mL
pH	3.3	3.2	4.0	4.9	
전체량	1 L	1 L	1 L	1 L	1 L

반응시약 : 닌히드린시약, 닌히드린반응시약

유량 : 0.4 mL/분

반응액 유량 : 0.34 mL/분

시스템적합성

시스템의 성능 : 표준액 20 µL를 가지고 위의 조건으로 조작할 때 각 아미노산들 중 서로 근접하게 검출되는 두 성분의 분리도는 1.2 이상이다.

시스템의 재현성 : 표준액 20 µL씩을 가지고 위의 조건으로 시험을 6회 반복할 때 각 아미노산 피크면적의 상대표준편차는 2.0 % 이하이다.

현행

L-리신, L-히스티딘 및 L-아르기닌의 순서로 용출하고 각각의 피크가 완전히 분리되는 것을 쓴다.

2) L-시스테인(L-시스테인염산염)

(생략)

3) N-아세틸-L-시스테인 이 약을 N-아세틸-L-시스테인(C₅H₉NO₃S)으로서 약 0.1 g에 해당하는 양을 정밀하게 달아 아황산수소나트륨액(1 → 2000)을 넣어 녹여 정확하게 10 mL로 한다. 이 액 2 mL 및 내부표준액 2 mL를 취하여 아황산수소나트륨액(1 → 2000)을 넣어 정확하게 50 mL로 하여 검액으로 한다. 따로 N-아세틸-L-시스테인표준품 약 0.1 g을 정밀하게 달아 검액과 같이 조작하여 표준액으로 한다. 검액 및 표준액 5 μL씩을 가지고 다음 조건으로 액체크로마토그래프법에 따라 시험하고 각 액의 내부표준물질의 피크면적에 대한 N-아세틸-L-시스테인의 피크면적비 Q_T 및 Q_S를 구한다.

$$\begin{aligned} & \text{N-아세틸-L-시스테인(C}_5\text{H}_9\text{NO}_3\text{S)의 양(mg)} \\ & = \text{N-아세틸-L-시스테인표준품의 양(mg)} \times \frac{Q_T}{Q_S} \end{aligned}$$

• 내부표준액 : DL-페닐알라닌 약 0.5 g을 새로 만든 아황산수소나트륨액(1 → 2000) 100 mL에 녹여 만든다.

조작조건

검출기 : 자외부흡광도계(측정파장 214 nm)

칼럼 : 안지름 약 4 mm, 길이 약 30 cm인 스테인레스관에 5 ~ 10 μm의 액체크로마토그래프용옥타데실릴 실리카겔을 충전한다.

이동상 : 인산이수소칼륨액(6.8 → 1000)

칼럼선정 : N-아세틸-L-시스테인과 내부표준물질과의 분리도(R)는 6 이상이고 표준액을 5 회 이상 주입하여 얻은 피크의 상대표준편차는 2.0 %이하이다.

4) N-아세틸-L-티로신 이 약을 N-아세틸-L-티로신(C₁₁H₁₃NO₄)으로서 약 25 mg에 해당하는 양을 정밀하게 달아 물을 넣어 정확하게 100 mL로 하고 이 액 5 mL를 취하여 물을 넣어 정확하게 25 mL로 하여 검액으로 한다. 따로 N-아세틸-L-티로신표준품 약 25 mg을 정밀하게 달아 물을 넣어 정확하게 100 mL로 하고 이 액 5 mL를 취하여 물을 넣어 정확하게 25 mL로 하여 표준액으로 한다. 검액 및 표준액 20 μL씩을 가지고 다음 조건으로 액체크로마토그래프법에 따라 시험하여 각 액의 피크면적 A_T 및 A_S를 측정한다.

$$\begin{aligned} & \text{N-아세틸-L-티로신(C}_11\text{H}_{13}\text{NO}_4\text{)의 양(mg)} \\ & = \text{N-아세틸-L-티로신표준품의 양(mg)} \times \frac{A_T}{A_S} \end{aligned}$$

개정안

2) L-시스테인(L-시스테인염산염)

(현행과 같음)

3) N-아세틸-L-시스테인 이 약을 N-아세틸-L-시스테인(C₅H₉NO₃S)으로서 약 50 mg에 해당하는 양을 정밀하게 달아 아황산수소나트륨액(1 → 2000)을 넣어 녹여 정확하게 10 mL로 한다. 이 액 2 mL를 취하여 아황산수소나트륨액(1 → 2000)을 넣어 정확하게 50 mL로 하여 검액으로 한다. 따로 N-아세틸-L-시스테인표준품 약 50 mg을 정밀하게 달아 검액과 같이 조작하여 표준액으로 한다. 검액 및 표준액 10 μL씩을 가지고 다음 조건으로 액체크로마토그래프법에 따라 시험하여 각 액의 피크면적 A_T 및 A_S를 구한다.

$$\begin{aligned} & \text{N-아세틸-L-시스테인(C}_5\text{H}_9\text{NO}_3\text{S)의 양(mg)} \\ & = \text{N-아세틸-L-시스테인표준품의 양(mg)} \times \frac{A_T}{A_S} \end{aligned}$$

• 내부표준액 : DL-페닐알라닌 약 0.5 g을 새로 만든 아황산수소나트륨액(1 → 2000) 100 mL에 녹여 만든다.

조작조건

검출기 : 자외부흡광도계(측정파장 214 nm)

칼럼 : 안지름 약 4 mm, 길이 약 30 cm인 스테인레스관에 5 ~ 10 μm의 액체크로마토그래프용옥타데실릴 실리카겔을 충전한다.

이동상 : 인산이수소칼륨액(6.8 → 1000)

4) N-아세틸-L-티로신 이 약을 N-아세틸-L-티로신(C₁₁H₁₃NO₄)으로서 약 25 mg에 해당하는 양을 정밀하게 달아 물을 넣어 정확하게 100 mL로 하고 이 액 5 mL를 취하여 물을 넣어 정확하게 25 mL로 하여 검액으로 한다. 따로 N-아세틸-L-티로신표준품 약 25 mg을 정밀하게 달아 물을 넣어 정확하게 100 mL로 하고 이 액 5 mL를 취하여 물을 넣어 정확하게 25 mL로 하여 표준액으로 한다. 검액 및 표준액 20 μL씩을 가지고 다음 조건으로 액체크로마토그래프법에 따라 시험하여 각 액의 피크면적 A_T 및 A_S를 측정한다.

$$\text{N-아세틸-L-티로신(C}_11\text{H}_{13}\text{NO}_4\text{)의 양(mg)}$$

현행

조작조건

검출기 : 자외부흡광광도계(측정파장 210 nm)

칼 럼 : 안지름 약 4 mm, 길이 약 30 cm인 스테인레스관에 5~10 μm 의 액체크로마토그래프용옥타데실릴릴리카겔을 충전한다.

이동상 : 0.02 mol/L 인산이수소칼륨액 · 메탄올혼합액 (92 : 8)

5) L-트립토판 이 약을 L-트립토판($\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$)으로서 약 50 mg 해당하는 양을 정밀하게 달아 물 70 mL를 넣어 녹이고 내부표준액 2 mL 및 물을 넣어 정확하게 100 mL로 하여 검액으로 한다. 따로 L-트립토판표준품 약 50 mg을 정밀하게 달아 내부표준액 2 mL 및 물을 넣어 정확하게 100 mL로 하여 표준액으로 한다. 검액 및 표준액 10 μL 씩을 가지고 다음의 조건으로 액체크로마토그래프법에 따라 시험하고 각 액의 내부표준물질의 피크면적에 대한 L-트립토판의 피크면적비 Q_T 및 Q_S 를 구한다.

$$\begin{aligned} & \text{L-트립토판}(\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2) \text{의 양}(\text{mg}) \\ & = \text{L-트립토판표준품의 양}(\text{mg}) \times \frac{Q_T}{Q_S} \end{aligned}$$

◦ 내부표준액 : 카페인 약 100 mg을 물 25 mL에 녹여 만든다.

조작조건

검출기 : 자외부흡광광도계(측정파장 210 nm)

칼 럼 : 안지름 약 4 mm, 길이 약 30 cm인 스테인레스강관에 5 ~ 10 μm 의 액체크로마토그래프용옥타데실릴릴리카겔을 충전한다.

이동상 : 메탄올 · 물 · 0.005 mol/L 1-헵탄설폰산나트륨액 (20 : 80 : 1)

개정안

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

조작조건

검출기 : 자외부흡광광도계(측정파장 210 nm)

칼 럼 : 안지름 약 4 mm, 길이 약 30 cm인 스테인레스관에 5~10 μm 의 액체크로마토그래프용옥타데실릴릴리카겔을 충전한다.

이동상 : 0.02 mol/L 인산이수소칼륨액 · 메탄올혼합액 (92 : 8)

시스템적합성

시스템의 성능 : 표준액 20 μL 를 가지고 위의 조건으로 조작할 때 N-아세틸-L-티로신의 이론단수는 10000 단 이상이다.

시스템의 재현성 : 표준액 20 μL 씩을 가지고 위의 조건으로 시험을 6회 반복할 때 N-아세틸-L-티로신 피크면적의 상대표준편차는 2.0 % 이하이다.

5) L-트리프토판 이 약을 L-트리프토판($\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$)으로서 약 20 mg 해당하는 양을 정밀하게 달아 물을 넣어 정확히 100 mL로 한다. 이 액 10 mL를 정확하게 취하여 물을 넣어 100 mL로 하여 검액으로 한다. 따로 L-트리프토판표준품 약 20 mg을 정밀하게 달아 검액과 같이 조작하여 표준액으로 한다. 검액 및 표준액 10 μL 씩을 가지고 다음의 조건으로 액체크로마토그래프법에 따라 각 액의 A_T 및 A_S 를 측정한다.

$$\begin{aligned} & \text{L-트리프토판}(\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2) \text{의 양}(\text{mg}) \\ & = \text{L-트리프토판표준품의 양}(\text{mg}) \times \frac{A_T}{A_S} \end{aligned}$$

◦ 내부표준액 : 카페인 약 100 mg을 물 25 mL에 녹여 만든다.

조작조건

검출기 : 자외부흡광광도계(측정파장 210 nm)

칼 럼 : 안지름 약 4 mm, 길이 약 30 cm인 스테인레스강관에 5 ~ 10 μm 의 액체크로마토그래프용옥타데실릴릴리카겔을 충전한다.

이동상 : 메탄올 · 물 · 0.005 mol/L 1-헵탄설폰산나트륨액 (20 : 80 : 1)

시스템적합성

시스템의 성능 : 표준액 20 μL 를 가지고 위의 조건으로 조작할 때 L-트리프토판의 이론단수는 10000 단 이상이다.

현행	개정안
<p>시액</p> <p>1) <u>이삭틴황산시액</u> : 이삭틴 11.4 g을 달아 진한 황산 100 mL로 녹인다.</p> <p>2) <u>BRIJ-35용액</u> : BRIJ-35(폴리옥시에틸렌알코올) 25g을 달아 물 100 mL를 넣어 필요하면 가온하여 녹인다.</p> <p>3) <u>닌히드린시액</u> : 닐히드린 1g을 달아 3% 아세트산 n-부탄올용액을 넣어 녹여 100 mL로 한다.</p> <p>4) <u>닌히드린 반응 시액</u> : 무수아세트산나트륨 82g을 물 150 mL에 녹이고 다시 아세트산(100) 25 mL를 넣어 섞은 다음 물을 넣어 250 mL로 한다. 여기에 메틸셀룰로솔브 750 mL를 넣고 약 20 분간 질소를 통하면서 흔들어서 섞는다. 다음에 닐히드린 20g을 넣고 약 15 분간 같은 방법으로 조작한다. 다시 염화제일주석 0.38g을 넣어 약 10 분간 같은 방법으로 조작하여 만든다.</p> <p>5) <u>트리스완충액(pH 8.0)</u> : 0.2 mol/L 트리스히드록시메틸아미노메탄 100 mL에 1 mol/L 염산을 넣어 pH 8.0으로 한다.</p> <p>6) <u>5,5'-디티오-비스-(2-니트로벤조산)시액</u> : 5,5'-디티오-비스-(2-니트로벤조산) 39.7 mg에 에탄올 10 mL를 넣어 녹이고 이 액 5 mL에 트리스완충액(pH 8.0)을 넣어 50 mL로 한다.</p>	<p>시스템의 재현성 : 표준액 10 μL씩을 가지고 위의 조건으로 시험을 6회 반복할 때 L-트리프토판 피크면적의 상대표준편차는 2.0 % 이하이다.</p> <p>시액</p> <p>1) <u>박충크로마토그래프용 닐히드린시액</u> : 닐히드린 1g을 달아 3% 아세트산 n-부탄올용액을 넣어 녹여 100 mL로 한다.</p> <p>1) <u>이삭틴황산시액</u> : 이삭틴 11.4 g을 달아 진한 황산 100 mL로 녹인다.</p> <p>2) <u>BRIJ-35용액</u> : BRIJ-35(폴리옥시에틸렌알코올) 25g을 달아 물 100 mL를 넣어 필요하면 가온하여 녹인다.</p> <p>3) <u>닐히드린시액</u> : 프로필렌글리콜 모노에테르 979 mL에 닐히드린 39g을 넣고 질소하에서 5분간 녹여준 다음, 수소화붕소나트륨 81 mg을 넣고 30분간 질소하에서 인준다.</p> <p>4) <u>닐히드린 반응 시액</u> : 아세트산리튬이수화물 204 g에 증류수 336 mL, 아세트산(100) 123 mL 및 프로필렌글리콜 모노에테르 401 mL를 넣고 10분간 질소하에서 녹인다.</p> <p>5) <u>트리스완충액(pH 8.0)</u> : 0.2 mol/L 트리스히드록시메틸아미노메탄 100 mL에 1 mol/L 염산을 넣어 pH 8.0으로 한다.</p> <p>6) <u>5,5'-디티오-비스-(2-니트로벤조산)시액</u> : 5,5'-디티오-비스-(2-니트로벤조산) 39.7 mg에 에탄올 10 mL를 넣어 녹이고 이 액 5 mL에 트리스완충액(pH 8.0)을 넣어 50 mL로 한다.</p>

40. 열분석법

열분석법은 물질의 온도를 일정한 온도프로그램에 따라 변화시키면서 그 물리적 성질을 온도 또는 시간의 함수로 측정하는 모든 분석법이다.

여러 가지 물리적 성질 중 결정 등의 고체와 액체 사이의 상전이 (용해, 응고) 또는 다형전이 등의 상변화, 열분해 또는 화학반응 등에 수반하는 발열 또는 흡열의 열적 거동을 온도변화로 측정하는 방법을 시차열분석법(differential thermal analysis, DTA), 또는 시차주사열량측정법(differential scanning calorimetry, DSC)이라 한다. DTA는 검체의 열적거동을 온도변화로 검출하는 방법이며 DSC는 열량(엔탈피)변화로 검출하는 방법이다. 또한 검체의 온도변화에 수반하여 탈수, 흡착 또는 탈리, 산화 등에 의한 질량변화를 측정하는 방법을 열질량측정법(thermogravimetry, TG)이라고 한다.

40. 열분석법

열분석법은 온도의 함수로서 물질의 물리적 성질의 변화를 측정하는 모든 분석법이다. 가장 많이 사용되는 방법은 시료물질의 에너지변화를 측정하거나, 질량변화를 측정하는 것이다.

이러한 방법은 상변화 측정, 화학조성변화 측정, 순도 측정 등 여러 가지로 응용될 수 있다. 더욱이 이 방법에 의한 측정법 중 열질량측정법은 건조감량시험법 또는 수분측정법 대신에 사용될 수 있다. 다만 수분측정법 대신에 사용되는 경우, 물 이외의 휘발 성분이 없는 것을 확인할 필요가 있다.

열질량측정법

열질량측정법(TG : Thermogravimetry 또는 TGA : Thermogravimetric Analysis)은 제어된 온도 프로그

현행

이 방법들 중 열질량측정법은 건조감량시험법 또는 수분정량법으로 쓸 수 있다. 다만 수분정량법으로 쓰는 경우에는 물 이외에 휘발성 성분이 없음을 확인한다.

제 1 법 시차열분석법 또는 시차주사열량분석법

장 치 시차열분석법 또는 시차주사열량측정법 장치는 보통 가열로, 온도제어부, 검출부, 분위기조절부 및 표시기록부로 구성된다.

가) 시차열분석법 이 방법은 가열로 속에 놓은 검체와 기준물질을 일정한 속도로 가열 또는 냉각하는 장치 및 검체와 기준물질 간에 생기는 온도차를 열전쌍 등을 써서 시간 또는 온도에 대하여 연속적으로 측정하여 기록하는 장치로 구성된 기기를 쓴다. 기준물질로서는 보통 열분석용 α -알루미나를 쓴다.

나) 시차주사열량분석법 측정원리가 다른 다음 두 가지가 있다.

① **입력보상시차주사열량측정 (입력보상 DSC)** 검체와 기준물질을 가열로 속에 놓고 일정한 속도로 가열 또는 냉각하여 검체와 기준물질 간에 생기는 온도차를 백금저항온도계 등으로 검출하고 그 온도차를 0으로 유지하도록 보상회로를 작동시킨다. 양자에 가하여진 단위시간당 열에너지의 입력차를 시간 또는 온도에 대하여 연속적으로 측정하여 기록할 수 있도록 한 장치로 되어 있다.

② **열유속 (熱流束)시차주사열량측정 (열유속 DSC)** 검체와 기준물질을 가열로 속에 놓고 일정한 속도로 가열할 때 검체와 기준물질 간에 생기는 온도차를 열유속의 차로서 검출하여 DSC 신호로서 기록한다. 열유속 DSC에서는 검체와 열원 간의 열유속이 검체와 열원의 온도차에 비례하도록 열전도체를 쓴다. 또 기준물질과 열원 간에도 같은 방법으로 DSC 신호를 기록한다. 입력보상 DSC나 열유속 DSC 모두 기준물질로 보통 열분석용 α -알루미나를 쓰지만 빈 용기를 기준으로 쓰는 경우도 있다.

조작법 검체 및 기준물질을 검체용기에 채운 다음 일정한 온도제어프로그램에 따라 가열로를 가열 또는 냉각하여 이 과정에서 검체와 기준물질 간에 발생하는 온도차 (DTA) 또는 열량변화 (DSC)를 연속적으로 측정하여 기록한다. 각 장치에서 지시된 방법과 순서에 따라 자료를 처리하고 장치를 취급한다.

미리 용해 또는 다형전이 등의 물리적 변화가 일어나는 온도범위를 알고 또한 예상외의 열적 변화가 일어나지 않는 것을 확인하기 위해 넓은 온도범위 (실온 ~ 분해시작온도)를 빠른 가열속도 (10 ~ 20 °C/분)로 주사하여 예비시험하고 측정온도 범위를 정한다. 이렇게 정해진 온도범위에서 약 2 °C/분의 속도로 가열하여 시험한다. 다만 유리전이 등 매우 작은 열변화만 관찰되는 경우에는

개정안

램에 따라 온도의 함수로 시료물질의 질량을 측정하는 방법이다.

장 치 열천칭의 기본적인 구성은 일정한 온도프로 그래프에 따라 시료를 가열 또는 냉각하는 장치, 분위기가 조절되는 시료홀더, 전기천칭과 전기적신호를 기록하는 컴퓨터 또는 기록계이다.

온도교정 시료의 근처에 있거나 접촉하고 있는 온도 센서는 니켈과 같은 강자성물질(Ferromagnetic substances)의 큐리온도에 의해 교정한다. 열질량측정법과 시차열분석법 (DTA : Differential Thermal Analysis)의 동시측정이 가능한 장치에 한해서는 시차주사열량측정법 (DSC : Differential Scanning Calorimetry) 및 시차열분석법과 인듐, 주석, 아연과 같은 동일한 인증표준물질을 사용한다.

전자천칭의 교정 적절한 인증표준물질 (예, 옥살산칼슘수화물) 적당량을 시료 홀더에 넣고 질량을 정밀하게 단다. 기기마다 지정된 가열속도 (예, 분당 5 °C)를 설정하고 가열을 시작한다. 가로축은 왼쪽에서 오른쪽으로 온도 또는 시간이 증가하도록 설정하고, 세로축은 아래방향으로 질량감소가 되도록 설정한 열중량곡선을 기록한다. 250 °C 부근에서 온도 상승을 멈춘다. 질량 감소에 대응하는, 측정시작시간과 종료시간의 질량-온도, 또는 질량-시간의 편평한 부분의 차이를 측정한다. 인증표준물질의 이론적 질량 감소는 라벨에 기재되어 있다.

방 법 시험한 물질에 대해서는 각조에 표시된 조건을 사용한다. 열은 열중량곡선에서 확인된 차이로 시료물질의 질량감소를 구할 수 있다. 질량감소는 백분율로 표시한다. 장치의 사용 빈도가 높은 경우에는 온도교정을 정기적으로 실시한다. 또는 측정 전에 반드시 이런 조작을 한다.

실험조건은 중요하며 다음의 조건들은 측정할 때 기재한다. 압력 또는 유속, 기체의 조성, 시료량, 가열속도, 온도범위, 처리시간을 포함한 시료의 전처리법.

시차주사열량측정법

시차주사열량측정법(DSC)은 물질 또는 물질의 혼합물의 가열 또는 냉각 중에 발생하는 에너지 현상의 측정 또는 엔탈피나 비열의 변화 및 그런 것들이 일어나는 온도의 측정을 위한 방법이다.

이 방법은 온도의 함수로서 기준 셀과 비교하여 시료의 열 출입(온도를 기준으로)에서의 차이를 측정하기 위해 사용한다. 두 가지 타입의 DSC 장치가 있으며, 하나는 시료와 기준물질의 온도차를 0으로 유지하도록 하는 입력보상형이고, 다른 방법은 일정한 가온조건 하에서 시료와 기준물질의 열유속의 차이로서 미세한

현행

물리적 변화를 관찰하는데 적절한 가열속도를 정할 수 있다. 얻어진 DTA 곡선 또는 DSC 곡선의 발열 또는 흡열 피크를 해석하여 융점 또는 다형전이 등 물리적 변화에 따른 열량의 변화량 및 온도 (시작온도, 피크온도, 종료온도 등)를 구한다.

장치의 보정 가) 온도보정 DTA 또는 DSC에서 장치의 온도보정은 순도가 높은 금속이나 유기물질의 융점 또는 무기염류나 산화물의 결정전이점 등으로 보정한다. 보통 열분석용인듐, 열분석용주석의 융점 등을 쓴다.

나) 열량보정 검체의 온도변화에 따른 열량의 출입 (엔탈피 변화)을 빠르게 평가하기 위하여 열량표준물질을 써서 장치를 보정하여 둘 필요가 있다. 열량표준물질로서는 온도보정에서와 마찬가지로 순도가 높은 금속이나 유기물의 용해열 또는 무기염류의 결정전이열 등으로 장치의 열량을 보정한다. 보통 열분석용인듐, 열분석용주석의 용해열 등을 쓴다.

조작조건의 기재사항 DTA 또는 DSC를 측정할 때 검체량, 검체용기의 개폐의 구별, 가열 또는 냉각속도, 측정 온도범위 및 환경기체의 종류와 유량 등의 측정조건을 기록한다.

제 2 법 열질량측정법 (TG)

장 치 TG 장치의 구성은 기본적으로 DTA 또는 DSC 장치와 같다. 다만 검출부는 보통 현수형, 접시형, 수평형 등의 열천칭을 쓴다. 검체를 열천칭의 일정한 위치에 놓고 일정한 온도제어프로그램에 따라 가열하면서 온도 또는 시간에 대한 질량의 변화를 연속적으로 측정하여 기록할 수 있도록 되어 있다.

조작법 검체를 검체용기에 채워 열천칭의 일정한 위치에 놓은 다음 일정한 온도제어프로그램에 따라 가열로를 가열하여 그 온도변화의 과정에서 생긴 검체의 질량변화를 연속적으로 측정하여 기록한다. 자료 처리 및 장치의 취급은 각 장치에서 지시한 방법과 순서에 따른다.

건조감량시험법 및 수분정량법의 별법으로 TG를 쓰는 경우 실온부터 측정을 시작하여 건조 또는 수분의 휘산에 의한 질량변화가 더 이상 없을 때까지의 온도를 측정범위로 한다. 보통 5 °C/분을 표준적인 속도로서 직선적으로 가열하지만 검체 및 측정온도범위의 넓이에 따라 적절히 그 속도를 변경할 수 있다. 또한 측정 중 검체로부터 발생하는 물 기타 휘발성 성분을 신속히 제거하고 또는 검체의 산화 등에 의한 화학반응을 방지하기 위하여 보통 건조 공기 또는 건조 질소를 일정한 유량으로 가열로 중에 흘려준다. 얻어진 TG 곡선의 질량-온도 또는 질량-시간곡선을 해석하여 건조에 따른 질량변화의 절대값 또는 채취량에 대한 상대값 (%)을 구한다.

산화 또는 분해반응에 따른 질량변화를 구하고자 하는

개정안

온도차를 검출하는 열유속형이다.

장 치 열보상형 DSC장치는 시료셀과 기준셀로 구성된 시료 홀더를 포함한 가열로를 가진다. 열유속형 DSC장치는 시료용기와 기준용기가 시료홀더에 단일셀로 된 가열로를 가진다.

또한 컴퓨터에 연동된 온도프로그램장치, 열검출기와 기록부분이 있다. 제어된 분위기에서 측정이 이루어진다.

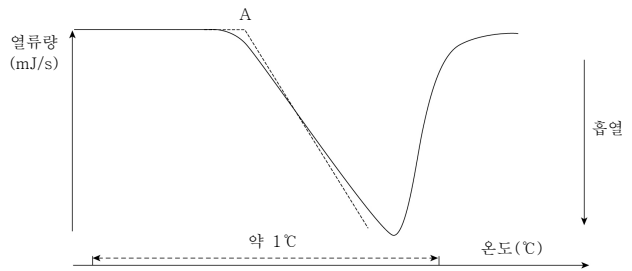


그림 1. 열다이아그램

장치의 교정 적절한 인증물질이나 기준물질을 사용해 온도 및 엔탈피 변화에 대한 장치 교정을 한다.

1) 온도교정 순수한 금속이나 유기화합물의 융점, 결정성의 무기염이나 산화물의 상전이 온도 등의 고유한 열적 성질을 가지는 인증표준물질을 이용한다. 일반적으로 인듐, 주석, 아연의 융점이 교정에 사용된다.

2) 열량교정 시료의 온도변화에 따른 물리적 변화에 의한 열량변화(엔탈피변화)의 정확한 평가를 위해 적절한 인증표준물질을 이용하여 장치를 교정할 필요가 있다. 순수한 금속이나 유기화합물의 융점, 결정성의 무기염의 상전이 온도 등의 물리적 변화는 일정한 엔탈피변화를 나타내므로 인증표준물질의 사용에 의해 온도교정과 동일하게 열량교정이 이루어진다. 일반적으로 인듐, 주석, 아연의 용해열이 교정에 사용된다.

조작방법 시험시료의 적당량을 적절한 용기에 칭량하고 시료 홀더에 놓는다. 빈 용기를 기준 홀더에 놓는다. 시작온도, 최종온도 및 각조에 규정된 조작조건에 표시된 가열속도를 설정한다.

가로축을 온도 또는 시간(왼쪽에서 오른쪽으로 증가), 세로축을 에너지 변화(어떤 방향이 발열인지 흡열인지 정할 것)로 하여 시차주사열량측정곡선의 측정을 시작하고 기록한다.

현상이 일어나는 온도 (개시 온도)는 곡선의 최대 기울기(변곡점)에 맞춘 접선과 기선의 연장선과의 교점(그림 1의 A)에 해당한다. 열적 현상의 중점은 곡선의 피크로 나타난다.

현상의 엔탈피는 기선과 곡선의 피크면적에 비례한

현행

경우에는 반응의 시작과 종료 후에 있어서 안정된 기선이 얻어지는 온도범위를 별도로 정하여 이하 건조감량을 측정하는 방법과 같은 방법으로 조작한다.

장치의 보정 가) 온도보정 TG 장치의 온도보정은 열분석용니켈 등의 큐리온도(Curie temperature)를 써서 보정을 한다. 다만 DSC 또는 DTA와 동시에 측정할 수 있는 TG에서는 제 1 법과 같은 온도보정을 하면 따로 TG 장치를 위한 온도보정을 할 필요는 없다.

나) 눈금의 보정과 확인 TG에서는 측정하고자 하는 질량의 계량범위에 따라 화학천칭용 또는 세미마이크로화학천칭용 분동을 써서 눈금을 보정하며 이것을 1 차 보정이라고 한다. 이 1 차 보정은 상온상압에서 하며 장치를 설치 또는 정기점검할 때 한다.

검체를 측정할 때는 측정상태에서의 환경기체에 의한 부력 및 대류 등이 질량측정에 미치는 영향을 제거하기 위해 옥살산칼슘일산화물표준품을 써서 눈금을 보정하거나 확인하며 이것을 2 차 보정이라 한다. 2 차 보정에서는 다음 표준측정조건 또는 따로 정한 측정조건으로 옥살산칼슘일산화물표준품의 수분을 측정할 때 측정값과 표준품의 수분값(보증수분값)의 편차가 0.3 % 미만일 때 장치가 정상적으로 작동하는 것으로 본다. 측정값과 표준품의 수분값의 편차가 0.3 % 이상일 때 표준품의 수분값을 기준으로 하여 눈금을 보정한다.

표준측정조건

옥살산칼슘일산화물표준품의 양 : 10 mg

가열속도 : 5 °C/분

온도범위 : 실온 ~ 250 °C

환경기체 : 건조 질소 또는 건조 공기

환경기체의 유량 : 현수형 또는 접시형 천칭에서는 40 mL/분, 수평형 천칭에서는 100 mL/분

조작조건외 기재사항 검체량, 가열속도, 측정온도범위, 환경기체의 종류와 유량 등의 측정조건을 기록한다.

개정안

다. 그 비례계수는 동일한 조작조건에서의 인듐 등의 기지물질의 용해열 측정으로부터 결정된다.

각각의 측정결과에는 다음의 사항들을 병기한다. 실험의 모든 조건, 최근의 교정기록, 시료의 양과 내역(열 이력을 포함), 용기, 분위기(종별, 유속, 압력), 온도변화의 방향과 속도, 장치와 기록계의 감도.

응용

상변화 온도의 함수로서 인정되는 물질의 상변화의 온도, 엔탈피양, 비열변화의 측정 등 다음 표 1에 나타내는 상전이를 관찰할 수 있다.

표 1

고체-고체전이	동소체·결정다형, 탈용매화, 무정형·결정형
고체-액체전이	용해, 유리전이
고체-기체전이	승화
액체-고체전이	동결, 재결정, 유리전이
액체-기체전이	승발

화학조성의 변화 정해진 실험조건에서의 반응열, 반응온도의 측정이 가능하고 구체적으로는 분해반응이나 탈용매화 반응의 속도를 측정할 수 있다.

상다이어그램의 응용 고체혼합물의 상다이어그램의 작성에 이용할 수 있다. 상다이어그램의 작성은 프리포물레이션이나 동결건조공정의 최적화에 중요한 단계이다.

순도의 측정 시료 수 mg의 사용에 따라 반복에 의한 정확한 참값의 측정이 아닌 1 회의 DSC측정에 의해 임의의 온도에서의 용해분할합과 용해열의 측정으로부터 물리적 불순물함량을 측정하는 것이 가능하다.

이론상으로는 순수결정성물질의 일정 압력에서의 용해는 용점 T_0 의 극히 좁은 온도범위에서의 용해열 ΔH 에 의해 특징지어진다. 용해온도범위의 넓이는 불순물에 대한 민감한 지표이다. 같은 물질의 10 분의 수 퍼센트 정도 불순물 함량이 차이나는 시료는 시각적으로 판별이 가능한 상이한 열곡선이 된다(그림 2).

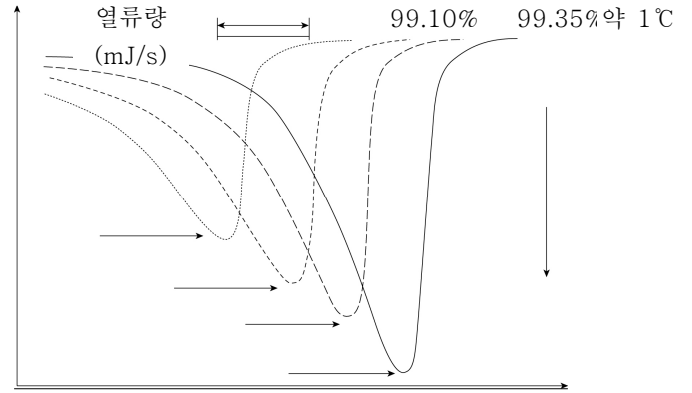


그림 2. 순도의 차이에 의한 열곡선

DSC에 의한 불순도의 측정은 2 성분계에서의 농도 (활성량이 아닌)에 대해 적용된 van' t Hoff식의 적분형 수학적 근사의 사용에 기초한다.

$$[\ln(1 - x_2) \approx -x_2 \text{ 및 } T \times T_0 \approx T_0^2]$$

불순물 함량 x_2 이 1 보다 극히 작고, 온도 T 가 용점 T_0 와 근사한 경우에는 식은 아래와 같이 된다. 단, 여기서 T 와 x_2 는 변수이다.

$$T = T_0 - (RT_0^2 / \Delta H_f) \times x_2 \quad (1)$$

T : 절대온도로 나타낸 시료의 온도

T_0 : 절대온도로 나타낸 화학적순물질의 용점

R : $J \cdot K^{-1} \cdot mol^{-1}$ 로 나타낸 이상기체의 기체정수

ΔH_f : $J \cdot mol^{-1}$ 로 나타낸 순물질의 몰 용해열

x_2 : 불순물의 몰분율. 절대온도 T 에서 불순물의 몰수를 액상(또는 용해상) 중의 전몰수로 나눈 값

DSC에서의 순도측정은 주성분물질과 공용혼합물을 만들고 곡형적인 경우로 측정시료 중의 2 % 미만의 몰분율로 존재하는 불순물의 측정에 한한다.

이 방법은 다음의 경우에는 적용할 수 없다.

- 무정형 물질

- 실험온도범위에서 불안정한 다형을 보이는 화합물 또는 용매화물

- 주성분물질과 고용체(固容體)를 형성하는 불순물

- 주성분물질의 액상이나 용해액에 불용인 불순물

시료의 가열 중 불순물은 공용점에서 완전히 용해한다. 이 온도 이상에서 고체상은 순물질만을 함유한다. 계속해서 공용점에서 순물질의 용점으로 온도상승을 하는 경우 액화된 순물질의 양은 증가하므로 액체중의

현행

개정안

불순물 물분율은 감소한다. 공융점이상의 온도에서는 모든 시료가 용해되면, $F = 1$, $x_2 = x_2^*$ 가 된다.

$$x_2 = (1 / F) \times x_2^* \quad (2)$$

$F =$ 측정시료가 용해하는 분할의 합

$x_2^* =$ 분석 시료 중 불순물의 몰 분획

(2)식을 (1)식에 대입하면 다음 식이 얻어진다.

$$T = T_0 - \{(RT_0^2 / \Delta H_f) \times (1 / F) x_2^*\}$$

순물질의 용해열은 용해피크를 적분하면 얻을 수 있다. 순물질의 융점 T_0 는 절대온도 T 와 $1/F$ 의 플롯에서 추산하면 얻을 수 있다. 필요한 경우 선형으로 근사한 기울기 a 는, $RT_0^2 x_2^* / \Delta H_f$ 에 해당하고, x_2^* 를 구할 수 있다. 물분율 x_2^* 에 100을 곱하면 모두 같이 용융하는 불순물의 물분율 퍼센트가 얻어진다.

49. 자외가시부흡광도측정법

49. 자외가시부흡광도측정법

(생략)

(현행과 같음)

장치 및 조정법 (생략)

장치 및 조정법 (현행과 같음)

조작법 (생략)

조작법 (현행과 같음)

비흡광도 (생략)

비흡광도 (현행과 같음)

확인시험 (생략)

확인시험 (현행과 같음)

- 1) 표준품에 의한 확인 (생략)
- 2) 흡수파장에 의한 확인 (생략)
- 3) 흡광도비에 의한 확인 (생략)

- 1) 표준품에 의한 확인 (현행과 같음)
- 2) 흡수파장에 의한 확인 (현행과 같음)
- 3) 흡광도비에 의한 확인 (현행과 같음)

<신설>

4) 표준스펙트럼에 의한 확인 검체의 흡수스펙트럼과 확인하고자 하는 물질의 표준스펙트럼을 비교하여 양쪽 모두에서 같은 파장에서 같은 강도의 흡수를 나타낼 때 검체가 표준스펙트럼의 물질과 같은 물질임을 확인한다. 자외가시부흡광도측정법에 의한 확인시험에서 이러한 표준스펙트럼에 의한 확인 방법이 설정된 의약품각조 품목에 대해 비교 대상이 되는 표준스펙트럼이 '표준자외가시흡수스펙트럼'의 향으로 규정되어 있다. 비교하는 파장범위는 표준스펙트럼에 표시된 범위로 한다.

정량법 (생략)

정량법 (현행과 같음)

현행

50. 잔류용매시험법

(생략)

1. 분류 1 및 분류 2의 용매

(생략)

<신설>

개정안

50. 잔류용매시험법

(현행과 같음)

1. 분류 1 및 분류 2의 용매

(현행과 같음)

2. 분류 2 및 분류 3의 용매

장치

기체크로마토그래프

조작법

가. 표준액의 조제

1) 분류 2A 및 분류 3A의 용매 표준액의 조제

가) 분류 2A의 용매 표준원액

아세트니트릴, 클로로벤젠, 크멘, 시클로헥산, 1,2-디클로로에텐, 디클로로메탄, 1,4-디옥산, 메탄올, 메틸시클로헥산, 테트라히드로푸란, 톨루엔, 자일렌을 디메틸설폭사이드에 녹여 아래 표와 같이 희석하여 분류 2A의 용매 표준원액으로 한다.

용매	조제 농도 (mg/mL)
아세트니트릴	2
클로로벤젠	1.7
크멘	0.3
시클로헥산	16
1,2-디클로로에텐	9
디클로로메탄	3
1,4-디옥산	1.8
메탄올	14.5
메틸시클로헥산	5
테트라히드로푸란	3.5
톨루엔	4
자일렌	10.5

나) 분류 3A의 용매 표준원액

아세톤, 아세트산에틸, 디에틸에테르, 2-프로판올, 아세트산이소부틸, 2-부탄올 각 250 mg 씩 정밀하게 달아 각각 10 mL 용량플라스크에 넣고 디메틸설폭사이드를 넣어 10 mL로 한다.

다) 분류 2A 및 분류 3A 용매 표준액

분류 2A의 용매 표준원액 1 mL를 정확하게 취해 100 mL 용량플라스크에 넣고 분류 3A의 용매 표준원액 1 mL를 넣은 다음 물을 넣어 100 mL로 하여

표준원액(I)으로 한다. 이 액 1 mL 및 물 5 mL를 각각 취하여 헤드스페이스용 바이알에 넣고 골고루 섞은 것을 표준액(I)로 한다.

2) 분류 2B 및 분류 3B의 용매 표준액의 조제

가) 분류 2B의 용매 표준원액

클로로포름, 1,2-디메톡시에탄, 헥산, 메틸부틸케톤, 니트로메탄, 피리딘, 테트라린, 1,1,2-트리카로로에텐을 디메틸실록시드에 녹여 아래 표와 같이 희석하여 분류 2B의 용매 표준원액으로 한다.

용매	조제 농도 (µg/mL)
클로로포름	60
1,2-디메톡시에탄	97
헥산	186
메틸부틸케톤	50
니트로메탄	49
피리딘	200
테트라린	97
1,1,2-트리카로로에텐	78

나) 분류 3B의 용매 표준원액

에탄올, 아세톤, t-부틸메틸에테르, 아세트산에틸, 1-부탄올 각 50 mg 씩 정밀하게 달아 각각 10 mL 용량플라스크에 넣고 디메틸실록시드를 넣어 10 mL로 한다.

다) 분류 2B 및 분류 3B 용매 표준액

분류 2B의 용매 표준원액 1 mL를 정확하게 취해 100 mL 용량플라스크에 넣고 분류 3B의 용매 표준원액 1 mL를 넣은 다음 물을 넣어 100 mL로 하여 표준원액(II)로 한다. 이 액 5 mL 및 물 1 mL를 각각 취하여 헤드스페이스용 바이알에 넣고 골고루 섞은 것을 표준액 (II)로 한다.

3) 성분별 표준액

시험방법 중 제 1 단계 및 제 2 단계 시험결과에 따라 검출된 성분에 대하여 표준원액 (I) 및 표준원액 (II)의 농도를 참조하여 각 성분 표준품을 디메틸실록시드에 녹인다(성분별로 각각 제조한다). 이 액 1 mL를 정확하게 취하여 물을 넣어 희석하고 단계별로 제 1 단계 및 제 2 단계 시험에서 검액에서 검출된 농도와 유사한 농도로 희석한다. 필요하면 ☐의약품잔류용매기준지침☐의 제한농도의 20 배까지 희석한다.

이 액 1 mL와 물 5 mL를 헤드스페이스용 바이알에 넣고 골고루 섞은 것을 각 성분별 표준액으로 한다.

나. 검액의 조제

- 1) 검액 원액 : 검체 약 250 mg을 정밀하게 달아 물을 넣어 25 mL로 하여 검액 원액으로 한다.
- 2) 검액 : 검체 원액 5 mL와 물 1 mL를 헤드스페이스용 바이알에 넣고 골고루 섞은 것을 검액으로 한다.
- 3) 표준액 첨가 검액 : 검체 원액 5 mL과 성분별 표준 원액 1 mL를 헤드스페이스용 바이알에 넣고 골고루 섞은 것을 표준액 첨가 검액으로 한다.

다. 기체크로마토그래프 조작조건

조작조건 중에서 칼럼의 안지름 및 길이, 충전제의 입자경, 고정상의 농도, 칼럼온도 및 운반기체의 유량은 시스템적합성을 얻을 수 있는 범위 내에서 일부 변경할 수 있다. 또한, 분할비는 최적의 감도를 얻기 위해 변경할 수 있다. 다만 헤드스페이스용 검체도입장치 및 그 조작조건은 규정하는 방법보다 더 좋은 정확도와 정밀도를 얻을 수 있는 범위 내에서 변경할 수 있다.

1) 제 1 법

검출기 : 불꽃이온화검출기

칼 럼 : 안지름 0.32 mm, 길이 30 m의 용융실리카관의 내면에 기체크로마토그래프용 6 % 시아노프로필페닐 - 94 % 디메틸폴리실록산을 1.8 μ m의 두께로 입힌다. 또는 안지름 0.53 mm, 길이 30 m의 관에 기체크로마토그래프용 6 % 시아노프로필페닐 - 94 % 디메틸폴리실록산을 3.0 μ m의 두께로 입힌다.

칼럼온도 : 30 $^{\circ}$ C로 20 분간 유지한 다음 매분 10 $^{\circ}$ C씩 240 $^{\circ}$ C까지 승온하고 240 $^{\circ}$ C로 20 분간 유지한다.

검체도입부온도 : 140 $^{\circ}$ C

검출기온도 : 250 $^{\circ}$ C

운반기체 : 헬륨 또는 질소

유량 : 약 20 cm/초

분할비 : 약 1 : 5

헤드스페이스용 검체도입장치 조건 : 다음 중 한 가지 조건에 따른다.

	조건 1	조건 2	조건 3
평형온도($^{\circ}$ C)	80	105	80
평형시간(분)	60	45	45
검체도입부와 연결관 온도($^{\circ}$ C)	85	110	105
헤드스페이스용바이알도입구 온도($^{\circ}$ C)	80 ~ 90	105 ~ 115	80 ~ 90
최소 가압 시간(초)	60	60	60
주입량(mL)	1	1	1

단, 잔류용매 각 성분의 유출순서는 다음과 같다.

1. 분류 2A 및 분류 3A의 용매

유출 순서	잔류용매	비고
1	메탄올 (Methanol)	분류 2
2	디에틸에테르 (Diethyl ether)	분류 3
3	아세톤 (Acetone)	분류 3
4	2-프로판올 (2-Propanol)	분류 3
5	아세토니트릴 (Acetonitrile)	분류 2
6	디클로로메탄 (Methylene chloride)	분류 2
7	1,2-디클로로에텐 (<i>trans</i> -Dichloroethene)	분류 2
8	1,2-디클로로에텐 (<i>cis</i> -Dichloroethene)	1,2-Dichloroethene = <i>trans</i> -Dichloroethene + <i>cis</i> -Dichloroethene
9	아세트산에틸 (Ethyl acetate)	분류 3
10	테트라히드로푸란 (Tetrahydrofuran)	분류 2
11	2-부탄올 (2-Butanol)	분류 3
12	시클로헥산 (Cyclohexane)	분류 3
13	메틸시클로헥산 (Methyl cyclohexane)	분류 2
14	1,4-디옥산 (1,4-Dioxane)	분류 2
15	톨루엔 (Toluene)	분류 2
16	아세트산이소부틸 (Isobutyl acetate)	분류 3
17	클로로벤젠 (Chlorobenzene)	분류 2
18	에틸벤젠 (Ethyl benzene)	분류 2
19	<i>m</i> -, <i>p</i> -자일렌 (<i>m,p</i> -Xylene)	자일렌 (Xylenes) = Ethyl benzene + <i>m</i> -Xylene + <i>p</i> -Xylene
20	<i>o</i> -자일렌	+ <i>o</i> -Xylene

	(<i>o</i> -Xylene)	
21	크멘 (Cumene)	분류 2

2. 분류 2B 및 분류 3B의 용매

유출 순서	잔류용매(분류 2B + 3)	비고
1	에탄올 (Ethanol)	분류 3
2	아세톤 (Acetone)	분류 3
3	<i>t</i> -부틸메틸에테르 (M e t h y l <i>tert</i> -butylether)	분류 3
4	헥산 (Hexane)	분류 2
5	니트로메탄 (Nitromethane)	분류 2
6	아세트산에틸 (Ethyl acetate)	분류 3
7	클로로포름 (Chloroform)	분류 2
8	1,2-디메톡시에탄 (1,2-Dimethoxyethane)	분류 2
9	1,1,2-트리클로로에텐 (1,1,2-Trichloroethene)	분류 2
10	1-부탄올 (1-Butanol)	분류 3
11	피리딘 (Pyridine)	분류 2
12	메틸부틸케톤 (Methylbutylketone)	분류 2
13	테트라린 (Tetralin)	분류 2

시스템적합성

검출의 확인: 시스템적합성 용액에서 각 피크의 신호 대 잡음비는 10 이상이다.

시스템의 성능: 시스템적합성 용액을 가지고 위의 조건으로 시험을 6 회 반복할 때 피크면적의 상대표준편차는 10.0% 이하이고, 인접한 피크와의 분리도는 1.5 이상이다. 다만, 2-프로판올 피크와 아세트니트릴 피크의 분리도는 1.0이상이다.

◦ 시스템적합성 용액: 분석대상 잔류용매를 포함하여 최소 3개 이상의 용매를 선정하여 표준액의 제법과 같이 조제한다.

2) 제 2 법

검출기 : 불꽃이온화검출기

칼 럼 : 안지름 0.32 mm, 길이 30 m의 용융실리카관의 내면에 기체크로마토그래프용 폴리에틸렌글리콜 화합물(평균분자량 약 15,000)의 을 0.25 μ m의 두께로 입힌다. 또는 안지름 0.53 mm, 길이 30 m의 관에 기체크로마토그래프용 폴리에틸렌글리콜 화합물(평균분자량 약 15,000)을 0.25 μ m 두께로 입힌다.

칼럼온도 : 40 $^{\circ}$ C로 20 분간 유지하고 다음 매분 6 $^{\circ}$ C씩 165 $^{\circ}$ C까지 승온하고 165 $^{\circ}$ C로 20 분간 유지한다.

검체도입부온도 : 140 $^{\circ}$ C

검출기온도 : 250 $^{\circ}$ C

운반기체 : 헬륨 또는 질소

분할 비 : 약 1 : 5

유량 : 약 20 cm/초

헤드스페이스용 검체도입장치 조건 : 다음 중 한 가지 조건에 따른다.

	조건 1	조건 2	조건 3
평형온도($^{\circ}$ C)	80	105	80
평형시간(분)	60	45	45
검체도입부와 연결관 온도($^{\circ}$ C)	85	110	105
헤드스페이스용바이알 도입구 온도($^{\circ}$ C)	80 ~ 90	105 ~ 115	80 ~ 90
최소 가압 시간(초)	60	60	60
주입량(mL)	1	1	1

단, 잔류용매 각 성분의 유출순서는 다음과 같다.

1. 분류 2A 및 분류 3A의 용매

유출 순서	잔류용매	비고
1	디에틸에테르 (Diethyl ether)	분류 2
2	시클로헥산 (Cyclohexane)	분류 3
3	메틸시클로헥산 (Methyl cyclohexane)	분류 2
4	아세톤 (Acetone)	분류 3
5	테트라히드로푸란 (Tetrahydrofuran)	분류 2
5	1,2-디클로로에텐	분류 2

유출 순서	잔류용매	비고
	(<i>trans</i> -Dichloroethene)	1,2-Dichloroethene = <i>trans</i> -Dichloroethene + <i>cis</i> -Dichloroethene
6	아세트산에틸 (Ethyl acetate)	분류 3
7	메탄올 (Methanol)	분류 2
8	디클로로메탄 (Methylene chloride)	분류 2
9	2-프로판올 (2-Propanol)	분류 3
10	1,2-디클로로에텐 (<i>cis</i> -Dichloroethene)	분류 2 1,2-Dichloroethene = <i>trans</i> -Dichloroethene + <i>cis</i> -Dichloroethene
11	아세토니트릴 (Acetonitrile)	분류 2
12	이소부틸아세테이트 (Isobutyl acetate)	분류 3
13	톨루엔 (Toluene)	분류 2
14	2-부탄올 (2-Butanol)	분류 3
15	1,4-디옥산 (1,4-Dioxane)	분류 2
16	에틸벤젠 (Ethyl benzene)	분류 2 자일렌 (Xylenes) = Ethyl benzene
17	<i>p</i> -자일렌 (<i>p</i> -Xylene)	+ <i>m</i> -Xylene +
18	<i>m</i> -자일렌 (<i>m</i> -Xylene)	<i>p</i> -Xylene + <i>o</i> -Xylene
19	크멘 (Cumene)	분류 2
20	<i>o</i> -자일렌 (<i>o</i> -Xylene)	분류 2 자일렌 (Xylenes) = Ethyl benzene + <i>m</i> -Xylene + <i>p</i> -Xylene + <i>o</i> -Xylene
21	클로로벤젠 (Chlorobenzene)	분류 2

2. 분류 2B 및 분류 3B의 용매

유출 순서	잔류용매	비고
1	헥산 (Hexane)	분류 2
2	<i>t</i> -부틸메틸에테르 (Methyl <i>tert</i> -butylether)	분류 3

유출 순서	잔류용매	비고
3	아세톤 (Acetone)	분류 3
4	아세트산에틸 (Ethyl acetate)	분류 3
5	1,2-디메톡시에탄 (1,2-Dimethoxyethane)	분류 2
6	에탄올 (Ethanol)	분류 3
7	1,1,2-트리클로로에텐 (1,1,2-Trichloroethene)	분류 2
8	클로로포름 (Chloroform)	분류 2
9	메틸부틸케톤 (Methylbutylketone)	분류 2
10	니트로메탄 (Nitromethane)	분류 2
11	1-부탄올 (1-Butanol)	분류 3
12	피리딘 (Pyridine)	분류 2
13	테트라린 (Tetralin)	분류 2

시스템적합성

검출의 확인: 시스템적합성 용액에서 각 피크의 신호 대 잡음비는 10 이상이다.

시스템의 성능: 시스템적합성 용액을 가지고 위의 조건으로 시험을 6 회 반복할 때 피크면적의 상대표준편차는 10.0% 이하이고, 인접한 피크와의 분리도는 1.5 이상이다. 다만, p-자일렌 피크와 m-자일렌 피크의 분리도는 1.0이상이다.

◦ 시스템적합성 용액: 분석대상 잔류용매를 포함하여 최소 3 개 이상의 용매를 선정하여 표준액의 제법과 같이 조제한다.

4) 시험방법

<제 1 단계 시험>

검액, 표준액 (I) 및 표준액 (II)를 기체크로마토그래피 조작조건 제 1 법의 조건으로 기체크로마토그래프 법에 따라 시험하여 각 크로마토그램으로부터 피크면적을 구한다. 검액 중 각 성분의 피크면적이 표준액 (I) 및 표준액 (II)의 각 성분의 피크면적보다 작다.

제 2 단계 시험>

제 1 단계 시험에서 검액 중 각 성분의 피크면적이 표준액 (I) 및 표준액 (II)의 각 성분의 피크면적과 같거나 큰 경우는 기체크로마토그래프 조작조건 제 2 법으로 다시 시험한다. 제 1 법에 따라 시험하였을 때 확인된 성분은 제 2 법에 따라 시험하였을 때 검액 중

현행

개정안

그 성분의 피크면적은 표준액 중 해당 성분의 피크면적보다 작다.

<제 3 단계 시험>

제 2 단계 시험에서 검액 중 해당 성분의 피크면적이 표준액 중 해당 성분의 피크면적과 같거나 큰 경우는 검출된 성분에 대하여 검액, 성분별 표준액 및 표준액 첨가 검액을 가지고 기체크로마토그래프 조작조건 제 1 법으로 시험하여 검액 및 표준액 첨가 검액에서의 피크면적 A_T 및 A_{ST} 로부터 검액 중 잔류용매의 양을 계산한다.

$$\begin{aligned} & \text{검액 중 잔류용매의 양(ppm)} \\ &= \frac{(C \times n)}{W} \times \left[\frac{A_T}{(A_{ST} - A_T)} \right] \end{aligned}$$

C : 표준액의 농도 ($\mu\text{g/mL}$)

W : 검체 채취량 (g)

n : 표준원액에서부터의 희석배수

2. 분류 3의 용매

(생략)

3. 분류 3의 용매

(현행과 같음)

51. 적외부스펙트럼측정법

(생략)

장치 및 조정법 (생략)

검체의 조제 및 측정 검체는 따로 규정이 없는 한 의약품각조에서 건조하도록 되어 있을 때는 건조감량항의 조건으로 건조한 것을 쓴다. 검체는 주된 흡수대의 투과율이 5 ~ 80 %가 되도록 다음 어느 하나의 방법을 써서 만든다. 창판은 염화나트륨, 브롬화칼륨 등을 쓴다. 대조는 보통 복광속형 (double beam type) 장치에서는 보상광로측에 놓고 검체와 동시에 측정하고, 단광속형 (single beam type) 장치에서는 검체와 같은 광로에 놓고 따로 측정한다. 대조를 정하는 방법은 검체조제법에 따라 다르며 측정할 때의 바탕선흡수를 쓸 수도 있다. 의약품각조에서 따로 규정하는 것 외에는 보통 검체의 흡수스펙트럼은 파수 4000 ~ 400 cm^{-1} 에서 측정한다. 흡수스펙트럼의 측정은 장치의 분해능, 파수누금 및 파수의 정밀도를 확인했을 때와 같은 조작조건으로 한다.

51. 적외부스펙트럼측정법

(현행과 같음)

장치 및 조정법 (현행과 같음)

검체의 조제 및 측정 검체는 따로 규정이 없는 한 의약품각조에서 건조하도록 되어 있을 때는 건조감량항의 조건으로 건조하여 다음 어느 하나의 방법에 따라 조제 및 측정한다. 단, 검체량이나 혼화물의 양은 예시대로 하며, 측정조건에도 의존적이므로, 최종 주된 흡수대의 투과율이 5 ~ 80 %가 되도록 조정한다. 또한 의약품이 염인 경우 첨가된 브롬화칼륨이나 염화칼륨과의 사이에 염교환이 일어날 수 있음을 주의한다. 정제법이나 확산반사법에서는 염산염의 경우 원칙적으로 염화칼륨을 사용한다. 그 외의 염은 페이스트법을 시험해 보는 등의 대응이 필요하다.

창판은 염화나트륨, 브롬화칼륨 등을 쓴다. 대조는 보통 복광속형 (double beam type) 장치에서는 보상광로측에 놓고 검체와 동시에 측정하고, 단광속형 (single beam type) 장치에서는 검체와 같은 광로에 놓고 따로 측정한다. 대조를 정하는 방법은 검체조제법에 따

현행

1) **브롬화칼륨정제법 또는 염화칼륨정제법** 고체검체 1 ~ 2 mg을 마노약질구에 넣고 가루로 하고 여기에 적외부스펙트럼용 브롬화칼륨 또는 적외부스펙트럼용 염화칼륨 0.10 ~ 0.20 g을 넣어 습기를 흡수하지 않도록 조심하면서 빨리 잘 갈아 섞은 다음 정제성형기로 압축하여 정제로 만든다. 보통 같은 방법으로 대조 브롬화칼륨정제 또는 염화칼륨정제를 만든다. 다만 필요하면 0.67 kPa 이하로 감압하고 정제의 단위면적 (cm²)당 50 ~ 100 kN (5000 ~ 10000 kg)의 압력을 5 ~ 8 분간 가하여 투명한 정제로 만든다.

2) 용액법 (생략)

3) 페이스트법 (생략)

4) 액막법(液膜法) (생략)

5) 박막법(薄膜法) (생략)

6) 기체검체측정법 (생략)

7) ATR법 (생략)

8) 확산반사법 (생략)

확인시험 (생략)

1) **표준품에 의한 확인** (생략)

<신설>

2) **흡수파수에 의한 확인** (생략)

개정안

라 다르며 측정할 때의 바탕선흡수를 쓸 수도 있다. 의약품각조에서 따로 규정하는 것 외에는 보통 검체의 흡수스펙트럼은 파수 4000 ~ 400 cm⁻¹에서 측정한다. 흡수스펙트럼의 측정은 장치의 분해능, 파수눈금 및 파수의 정밀도를 확인했을 때와 같은 조작조건으로 한다.

1) **브롬화칼륨정제법 또는 염화칼륨정제법** 고체검체 1 ~ 2 mg을 마노약질구에 넣고 가루로 하고 여기에 적외부스펙트럼용 브롬화칼륨 또는 적외부스펙트럼용 염화칼륨 0.10 ~ 0.20 g을 넣어 습기를 흡수하지 않도록 조심하면서 빨리 잘 갈아 섞은 다음 정제성형기로 압축하여 정제로 만든다. 검체나 브롬화칼륨, 염화칼륨의 양은 정제의 크기 등에 의해 조정한다. 보통 같은 방법으로 대조 브롬화칼륨정제 또는 염화칼륨정제를 만든다. 다만 필요하면 0.67 kPa 이하로 감압하고 정제의 단위면적 (cm²)당 50 ~ 100 kN (5000 ~ 10000 kg)의 압력을 5 ~ 8 분간 가하여 투명한 정제로 만든다.

2) 용액법 (현행과 같음)

3) 페이스트법 (현행과 같음)

4) 액막법(液膜法) (현행과 같음)

5) 박막법(薄膜法) (현행과 같음)

6) 기체검체측정법 (현행과 같음)

7) ATR법 (현행과 같음)

8) 확산반사법 (현행과 같음)

확인시험 (현행과 같음)

1) **표준품에 의한 확인** (현행과 같음)

2) **표준스펙트럼에 의한 확인** 검체의 흡수스펙트럼과 확인하고자하는 물질의 표준스펙트럼을 비교하여 양쪽이 동일 파수에서 동일한 강도의 흡수를 가지는 경우 시료와 확인하고자 하는 물질의 동일성이 확인된다. 또한 고체시료의 파수스펙트럼이 표준스펙트럼과 다른 경우의 취급이 의약품 각조에 규정되어 있는 경우에는 규정된 조건으로 시료를 처리한 후 재측정한다. 의약품각조의 적외선스펙트럼측정법에 의해 확인시험이 규정된 각품목에 대해 보통 파수 4000 ~ 400 cm⁻¹에서의 표준스펙트럼을 ‘표준적외흡수스펙트럼’의 항에 나타낸다. 다만, 흡수파수에 의한 확인법이 규정된 품목을 제외한다.

3) **흡수파수에 의한 확인** (현행과 같음)

「대한민국약전」 일반시험법 신설(안) - 의견수렴용

일반정보항에 수재되어 있던 겉보기밀도 및 탭밀도 측정법을 일반시험법으로 이기할 예정이다. 또, 일반정보항에 입도측정법으로 수재되어 있던 광학현미경법과 체분극법을 나누어 수재하는 등 총 17개 일반시험법에 대하여 그 초안을 마련하였으며 이에 대한 많은 의견을 수렴하고자 한다.

겉보기밀도 및 탭밀도 측정법

$$\rho_B = M / V_0$$

겉보기밀도 및 탭밀도측정법은 각각의 분말상 의약품을 성기계 충전한 때와 탭(tap) 충전한 때의 겉보기밀도를 측정하는 방법이다. 성기계 충전하는 것은 용기 중에 분체를 눌러 다지지 않고 느슨하게 충전하는 것이며 탭충전하는 것은 분체를 충전한 용기를 일정한 높이에서 일정한 속도로 반복하여 낙하시켜 용기 중의 분체의 용적이 거의 일정하게 될 때까지 치밀하게 충전하는 것이다. 겉보기밀도는 단위용적당 질량 (g/mL)으로 표시한다. 또한 겉보기밀도는 분체의 충전성, 압축성, 유동성 등의 척도가 되는 특성값의 하나이며 충전방법과 이력에 의하여 영향을 받으므로 측정조건을 기재한다.

겉보기밀도

겉보기밀도는 용기 중에 분체를 눌러 다지지 않고 느슨하게 충전하여 얻어지는 겉보기밀도이다. 겉보기밀도는 메스실린더에 넣은 질량을 알고 있는 분체검체의 겉보기부피를 측정하는 방법 (제 1 법) 또는 용량을 알고 있는 용기에 충전한 분체의 질량을 측정하는 방법 (제 2 법)의 어느 한 방법으로 측정한다.

제 1 법 정질량법

따로 규정이 없는 한 보존 중에 형성된 응집체를 부수기 위하여 시험에 필요한 양의 검체를 16 호 (1000 μ m) 체를 통과하여 조제한다. 약 30 g의 검체를 정밀하게 달아 건조한 100 mL 유리체 메스실린더 (눈금 : 1 mL)에 눌러 다지지 않고 넣고 필요하면 분체층의 윗면을 눌러 다지지 않게 고른 다음 눈금의 최소 단위까지 용적을 읽어 다음 식으로 겉보기밀도 ρ_B 를 계산한다.

ρ_B : 정질량법에 의한 겉보기밀도 (g/mL)

M : 분체의 질량 (g)

V_0 : 분체의 겉보기부피 (mL)

측정을 3 회 반복하여 그 평균값을 구하여 정질량법에 의한 겉보기밀도로 한다. 단지 검체 약 30 g가 과다할 때는 용적이 60 ~ 100 mL가 되도록 검체의 질량을 조정한다.

제 2 법 정용량법

따로 규정이 없는 한 보존 중에 형성된 응집체를 부수기 위하여 시험에 필요한 양의 검체를 16 호 (1000 μ m) 체를 통과하여 조제한다. 검체를 용량 V , 질량 M_0 의 스테인레스강제 측정용용기내에 넘칠 때까지 흘려 내린다. 다음에 용기의 상부에 퇴적된 과잉량의 분체를 슬라이드글라스 등을 써서 주의 깊게 흘려 내린다. 용기의 측면에 부착한 모든 검체를 솔 등을 써서 제거한 다음 전체의 질량 M_t 을 달고 다음 식으로 겉보기밀도 ρ_B 를 계산한다.

$$\rho_B = (M_t - M_0) / V$$

ρ_B : 정용량법에 의한 겉보기밀도 (g/mL)

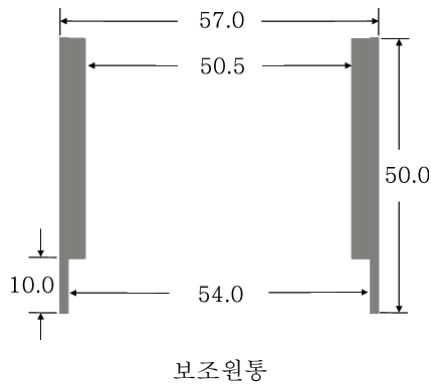
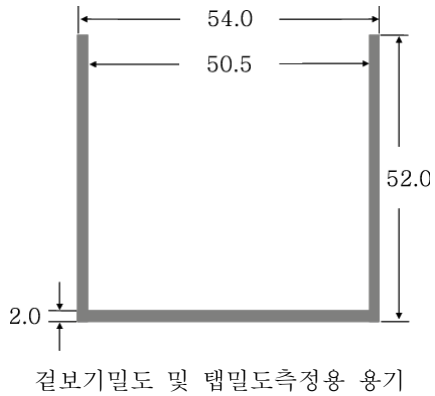
M_t : 분체와 측정용 용기의 합계질량 (g)

M_0 : 측정용 용기의 질량 (g)

V : 측정용 용기의 용량 (mL)

측정을 3 회 반복하고 그 평균값을 구하여 정용량

법에 의한 겉보기밀도로 한다.



숫자는 mm를 나타낸다.

이 그림은 100 mL 용기 및 보조원통의 한 예이다.

그림 1. 정용량법에 의한 겉보기밀도 및 탭밀도 측정용 용기

탭밀도

탭밀도는 분체검체를 넣은 측정용용기를 기계적으로 탭하여 얻은 겉보기밀도이다. 탭밀도의 측정은 용기에 넣은 질량을 알고 있는 분체검체를 탭충전 했을 때의 용적을 측정하는 방법 (제1법) 또는 용량을 알고 있는 용기에 탭충전한 분체의 질량을 측정하는 방법 (제2법)의 어느 한 방법으로 측정한다.

제 1 법 정질량법

따로 규정이 없는 한 보존 중에 형성된 응집체를 부수기 위하여 시험에 필요한 양의 검체를 16 호 (1000 μm) 또는 22 호 (710 μm) 체를 통과하여 조제한다. 약 100 g의 검체를 정밀하게 달아 250 mL 유리제 메스실린더(눈금 : 2 mL)에 눌러 다지 않고 넣는다. 검체량이 충분하지 않을 때는 100

mL 유리제 메스실린더(눈금 : 1 mL)를 써서 동일하게 조작한다. 탭할 때 탭밀도시험기의 안정성이 흐트러지지 않도록 지지대 및 메스실린더의 질량에 주의한다.

검체를 충전한 유리제 메스실린더를 탭밀도시험기에 조립한 다음 각각의 시험기에서 규정한 측정조건 (탭속도 및 낙하 높이)으로 시험한다. 측정조건은 반드시 기록해 둔다.

따로 규정이 없는 한 연속하여 측정한 2 회의 측정값의 차가 앞의 측정값에 대하여 2 % 미만일 때까지 50 회 또는 1 분간씩 탭을 반복하여 이 때의 최종 용적 V_f 를 구하여 다음 식으로 탭밀도 ρ_T 를 계산한다.

$$\rho_T = M / V_f$$

ρ_T : 정질량법에 의한 탭밀도 (g/mL)

M : 분체의 질량 (g)

V_f : 분체의 최종 겉보기부피 (mL)

측정을 3 회 반복하여 그 평균값을 구하여 정질량법에 의한 탭밀도로 한다.

제 2 법 정용량법

따로 규정이 없는 한 보존 중에 형성된 응집체를 부수기 위하여 시험에 필요한 양의 검체를 16 호 (1000 μm) 체를 통과하여 조제한다. 질량 M_0 및 용량 V 를 알고 있는 스테인레스강제 측정용 용기에 보조원통 (그림1)을 장착하고 그 용기 내에 충분한 양의 검체를 주입한다. 일정한 낙하높이로 한 적절한 탭밀도시험기에 용기를 조립한 다음 각각의 시험기에서 규정한 탭속도 및 탭회수로 시험한다. 다음에 보조원통을 꺼내고 용기의 상부에 퇴적된 과잉량의 분체를 슬라이드글라스 등을 써서 주의 깊게 흘려 내린다. 용기의 측면에 부착한 모든 검체를 솔 등을 써서 제거한 다음 전체의 질량 M 을 달고 다음 식으로 탭밀도 ρ_T 를 계산한다.

$$\rho_T = (M - M_0) / V$$

ρ_T : 정용량법에 의한 탭밀도 (g/mL)

M : 분체와 측정용 용기의 합계질량 (g)

M_0 : 측정용 용기의 질량 (g)

V : 측정용 용기의 용량 (mL)

측정은 3 회 반복하여 그 평균값 및 상대표준편차를 구한다. 상대표준편차가 2 % 이상일 때는 탭회수를 변경하여 시험을 반복한다.

주의 : 이 측정법에는 감도 0.1 g의 천칭을 쓴다.

광학현미경법

광학현미경법은 광학현미경을 써서 육안 또는 현미경 사진으로 직접 개개 입자의 외관 및 형상을 관찰하고 크기를 측정하는 방법이다. 또한 이 방법으로 입자경분포를 구할 수 있다. 이 방법에 따르면 복수의 다른 종류의 고체입자가 혼재할 때도 광학적으로 인식이 가능하면 각각의 고체입자의 입도측정이 가능하다. 또한 입자경분포를 구할 때 화상해석 등에 의한 데이터처리도 유용하다.

입자평가를 위한 광학현미경법은 일반적으로 1 μm 보다 큰 입자에 적용한다. 하한은 현미경의 해석능에 달려있다. 상한은 그다지 명확하지 않으며 큰 입자의 입자경을 평가할 때의 어려움에 따라 그 영향을 받는다. 광학현미경법의 적용범위 외의 입자평가에 대하여는 몇 개의 별법이 이용된다. 광학현미경법은 비구형 입자의 평가에 특히 유용하다. 이 방법은 보다 신속하고 범용적인 방법의 교정을 위한 기초적 방법으로서도 도움이 된다.

장 치 안정하고 방진대책이 되어 있는 현미경을 쓴다. 현미경의 종합배율 (대물렌즈 배율 \times 접안렌즈 배율 \times 기타 확대부품의 배율)은 검체 중 가장 작은 입자를 적절하게 평가하기에 충분한 크기여야 한다. 대물렌즈의 최대 개구수는 각각의 배율에 맞게 결정한다. 편광필터를 적절한 분석기나 검판과 조합하여 쓸 수 있다. 비교적 좁은 분광투과특성을 가지는 유색 유리필터는 아크로마트 대물렌즈와 같이 쓰이지만 아포크로마트 대물렌즈와 같이 쓰는 것이 더 바람직하며 현미경사진에서의 색을 나타내기 위하여 필요하다. 적어도 구면수차를 보정한 콘덴서를 광원과 같이 현미경의 서브스테이지 내에서 써야 한다. 콘덴서의 개구수는 사용조건에서 대물렌즈의 개구수와 조화되어야 한다. 즉 개구수는 콘덴서의 조리개와 이머션오일의 존재여부에 영향을 받는다.

조 정 광학계의 모든 장치가 정확하게 조정되어 있고 초점이 적절하게 조절되어 있는 것이 필요하다. 장치의 초점조절은 쓰는 현미경에 지정된 방법에 따른다. 엄밀한 측 조정도 권장한다.

1) 조 명 양호한 조명을 위해 시야 전체에 미치는 빛의 강도가 균일하고 조절이 가능해야 한다. 이를 위하여 켈러(Kohler)조명이 좋다. 착색입자에 대

하여는 입자영상의 콘트라스트와 상의 세부를 조절할 수 있도록 필터의 색을 선택한다.

2) 육안에 의한 평가 배율과 렌즈의 개구수는 평가해야 할 입자의 영상을 적절히 확인할 수 있도록 충분히 높인다. 접안마이크로미터를 교정하기 위하여 미리 교정한 대물마이크로미터를 써서 실제의 배율을 결정한다. 입자상이 접안마이크로미터에서 적어도 10 눈금이 되도록 충분히 높은 배율이면 오차를 줄일 수 있다. 각각의 대물마이크로미터는 각각 따로 교정한다. 접안스케일을 교정하기 위하여 대물마이크로미터의 스케일과 접안스케일이 평행이 되게 한다. 이렇게 하여 접안용 스테이지의 눈금간격의 길이를 정확히 측정할 수 있다.

입자경을 측정할 때는 접안마이크로미터를 접안렌즈의 조리개의 위치에 넣은 다음, 대물마이크로미터를 스테이지의 중앙에 놓고 고정한다. 접안렌즈를 현미경 통에 장착하고 대물마이크로미터의 눈금에 초점을 맞춘다. 다음 이들 2 개의 마이크로미터의 눈금의 간격을 비교하여 이 렌즈의 조합에서의 접안렌즈의 1 눈금에 상당하는 검체의 크기를 다음 식으로 계산한다.

접안렌즈 1 눈금에 상당하는 검체의 크기 (μm) = 대물마이크로미터의 길이(μm) / 접안마이크로미터의 눈금 수

대물마이크로미터를 제거하고 검체를 스테이지에 펴고 초점을 맞춘 다음 측정된 접안렌즈의 눈금수를 가지고 입자경을 측정한다.

또한 입자경 분포폭이 넓은 검체를 평가할 때는 몇 개의 다른 배율이 필요하다.

3) 사진에 의한 평가 사진으로 입자경을 측정할 때는 필름 면에 피사체의 초점이 확실하게 맞도록 주의하여야 한다. 충분한 감도, 해상력 및 콘트라스트를 가지는 사진 필름을 쓰고 교정된 대물마이크로미터의 사진을 따로 촬영하여 실제의 배율을 측정한다. 검체 및 배율측정을 위한 촬영에 있어서는 노출과 현상 및 인화처리는 동일하게 한다. 사진에서의 입자의 겉보기 크기는 현미경의 해상력과 마찬가지로 노출, 현상 및 인화의 영향을 받는다.

검체의 조제 고정제는 검체의 물리적 특성에 따라 선택한다. 검체 가장자리의 세부까지 확실하게 확인할

수 있도록 검체와 고정제 사이에는 충분하지만 과도하지 않는 정도의 콘트라스트가 필요하다. 입자를 평판 위에 놓고 개개의 입자를 식별하기 위하여 적절히 분산시킨다. 또한 입자는 검체 중의 입자경분포를 대표해야 하며 마운트의 조제 중에 변화하지 않아야 한다. 고정제를 선택할 때는 검체의 용해성도 고려한다.

관찰 결정성의 평가 검체의 결정성은 의약품각조 중에 기재되어 있는 결정성에 관한 조건에 적합한지의 여부를 결정하기 위하여 평가한다. 각조에 따로 규정이 없는 한 깨끗한 슬라이드글라스위에 몇 개의 검체입자를 광물유 중에 고정한다. 편광현미경을 써서 검체를 관찰한다. 검체가 결정성일 때는 현미경의 스테이지를 회전하면 입자는 복굴절 (간섭색)과 암시야를 나타낸다.

현미경에 의한 입자경의 한계시험 적당량 (예를 들면 분체의 경우 10 ~ 100 mg)의 검체를 달아 필요하면 분산제를 넣고 검체가 용해하지 않는 적절한 분산매 10 mL에 현탁시킨다. 입자밀도와 근사하거나 또는 일치하는 밀도를 가지는 분산매 중에 현탁시킨 다음 적절하게 흔들어 섞어 입자가 균일한 혼탁액을 얻는다. 균일한 현탁액의 일부를 적당한 계수 셀에 넣고, 분체일 때는 현미경 하에서 10 μg 이상의 검체에 상당하는 면적을 주사하고 정해진 바의 한계 입자경보다 큰 최대 길이를 가지는 모든 입자수를 센다. 한계입자경과 이를 초과하는 입자의 허용개수는 의약품각조에 명시되어 있다.

입자경의 평가 입자경의 측정은 입자형상에 따라 복잡하게 변화하므로 평가할 입자개수는 측정된 수치의 신뢰성이 통계적으로 보증하는데 충분한 수가 되도록 한다.¹⁾ 불규칙한 형상의 입자일 때 입자경에 관한 여러 가지의 정의가 있다. 일반적으로 불규칙한 형상의 입자에 대하여는 입자경을 평가할 때 입자형상에 관한 정보와 마찬가지로 측정된 입자경의 종류에 관한 정보도 포함되도록 한다.

일반적으로 입자경 측정에는 다음과 같이 정의된 용어를 쓴다 (그림 1).

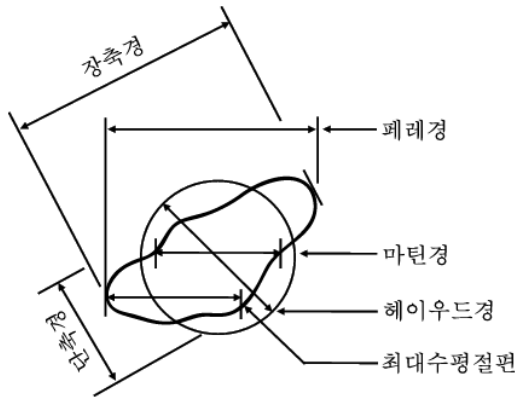


그림 1. 입자경의 정의

- 1) 페레(Feret)경 (정방향접선경) : 무작위로 배향한 입자를 사이에 두고 각 입자에 대하여 평행선을 그어서 그 사이의 길이
- 2) 마틴(Martin)경 (정방향면적등분경) : 정방향에서 투영면적을 2 등분하는 선분의 길이
- 3) 헤이우드 (Heywood)경 (투영면적원상당경) : 입자와 동일한 투영면적을 가지는 원의 지름
- 4) 장축경 : 집안스케일에 대하여 평행으로 배향한 입자의 가장자리에서 다른 한 쪽의 가장자리까지의 최대 길이
- 5) 단축경 : 장축경에 대하여 직각으로 측정한 입자의 최대 길이

입자 형상의 평가 불규칙한 형상의 입자에 대하여는 입자경의 평가에 입자 형상에 관한 정보도 포함되어야 한다. 검체의 균일성은 적당한 배율을 써서 검사한다.

아래의 설명은 입자의 형상에 관하여 일반적으로 쓰이고 있는 용어의 정의이다 (그림2).

- 1) 침상 : 단축경과 두께가 거의 같고 가늘고 긴 침상의 입자
- 2) 주상 : 침상입자 보다 긴 단축경과 두께를 가지고 길고 얇은 입자
- 3) 박판상 : 장축경과 단축경이 거의 같고 얇고 편평한 입자
- 4) 판상 : 장축경과 단축경이 거의 같으나 박판상보다 두꺼운 편평한 입자
- 5) 엽편상 : 길고 얇은 엽편상의 입자
- 6) 등방상 : 장축경, 단축경 및 두께가 거의 같은 입자. 입방체상 및 구상입자를 포함한다.

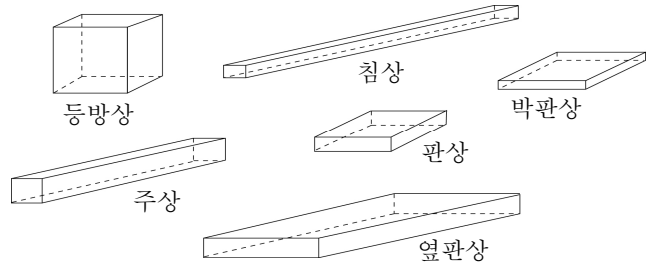


그림 2. 일반적으로 쓰이는 입자형상의 기술

일반적 관찰 보통 1 개의 입자를 최소 개별단위로 본다. 입자는 액체 또는 반고체상의 액적, 단결정 또는 다결정, 비정질 또는 응집체라도 된다. 복수의 입자가 응집되어 있어도 된다.

응집의 정도는 다음과 같은 용어로 나타낸다.

- 1) 층상 : 판상입자가 겹쳐 쌓인 것
 - 2) 아그리게이트(Aggregate) : 부착성 입자의 덩어리
 - 3) 아글로메레이트(Agglomerate) : 용해 또는 고결한 입자
 - 4) 콘글로메레이트(Conglomerate) : 2 종류 이상의 입자의 혼합물
 - 5) 스페룰라이트(Spherulite) : 방사상의 클러스터
 - 6) 드루시(Drusy) : 소립자를 덮어쓴 입자
- 입자의 상태는 다음의 용어로 표시한다.

- 1) 각□연 : 뾰족한, 둥근, 매끄러운, 예리한, 파쇄상의
 - 2) 색□투명도 : 착색하고 있는(적당한 색 필터를 쓴 경우), 투명한, 반투명의, 불투명한
 - 3) 입자간의 엮어짐 : 맞물린(occlusion), 포함(inclusion)한
- 표면특성은 다음의 용어로 표시한다.

- 1) 균열 : 부분적으로 갈라진, 부서진 갈라진 틈이 있는
- 2) 평활함 : 불규칙성, 요철이나 돌출부가 없는
- 3) 다공성 : 개구부와 통로가 있는
- 4) 조잡한 : 요철이 있는, 평탄하지 않는, 매끄럽지 않은
- 5) 오목한 : 작은 오목 들어간 자국이 있는

¹⁾ 입자경 측정, 검체량 및 데이터 해석에 관한 그 밖의 정보는 예를 들어 ISO 9276에서 이용할 수 있다.

디메틸아닐린시험법

제 1 법 이 약 약 0.5 g을 정밀하게 달아 물 30 mL와 내부표준액 1 mL를 넣은 다음 용액 온도를 26 ~ 28 °C로 하여 수산화나트륨용액 1 mL를 넣고 완전히 녹인 다음 트리메틸펜탄시액 2 mL를 넣고 2 분간 흔들어서 쉬고 방치하여 위의 맑은 액을 검액으로 한다. 따로 디메틸아닐린 약 50 mg을 정밀하게 달아 0.1 mol/L 염산시액 4 mL를 넣고 물을 넣어 50 mL로 한다. 이 액 1 mL를 정확하게 취하여 물을 넣어 정확하게 100 mL로 한다. 이 액 1 mL를 정확하게 취하여 물 30 mL를 넣고, 내부표준액 1 mL, 수산화나트륨용액 1 mL 및 트리메틸펜탄시액 2 mL를 넣고 2 분간 흔들어서 쉬고 방치하여 위의 맑은 액을 표준액으로 한다. 검액 및 표준액 각 1 μL씩을 가지고 다음 조건으로 기체크로마토그래프법에 따라 시험하여 검액과 표준액 중의 내부표준물질의 피크면적에 대한 디메틸아닐린의 피크면적비 Q_T 및 Q_S 를 구한다.

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

내부표준액 디메틸아닐린 50 mg을 정밀하게 달아 0.1 mol/L 염산시액 4 mL 및 물을 넣어 50 mL로 한다. 이 액 1 mL를 정확하게 취하여 물로 100 mL로 한 액을 내부표준액으로 한다.

조작조건

검출기 : 불꽃이온화검출기

칼 럼 : 안지름 약 0.32 mm, 길이 약 25 m인 용융실리카관의 내면에 50 % 메틸-50 % 페닐을 0.52 μm 두께로 입힌다.

칼럼온도 : 처음 5 분간 150 °C로 유지한 다음 매분 20 °C씩 275 °C까지 승온하고 3 분간 유지한다.

검체도입부온도 : 220 °C

검출기온도 : 300 °C

운반기체 : 헬륨

유 량 : 디메틸아닐린 및 디에틸아닐린의 유지시간이 각각 약 3.6 분 및 5.0 분이 되도록 조정한다.

분할 비 : 1 : 20

제 2 법 이 약 약 1.0 g을 정밀하게 달아 1 mol/L 수산화나트륨시액 5 mL와 내부표준액 1 mL를 넣은 다음 1 분 동안 강하게 흔들어 섞고 필요하면 원심 분리하여 위의 맑은 액을 검액으로 한다. 따로 디메틸아닐린 약 50 mg을 정밀하게 달아 염산 2 mL를 넣고 물을 넣어 50 mL로 한다. 이 액 5 mL를 정확하게 취하여 물을 넣어 정확하게 250 mL로 한다. 이 액 1 mL를 정확하게 취하여 1 mol/L 수산화나트륨시액 5 mL를 넣고, 내부표준액 1 mL를 넣은 다음 필요하면 원심분리하여 위의 맑은 액을 표준액으로 한다. 검액 및 표준액 각 1 μL씩을 가지고 다음 조건으로 기체크로마토그래프법에 따라 시험하여 검액과 표준액 중의 내부표준물질의 피크면적에 대한 디메틸아닐린의 피크면적비 Q_T 및 Q_S 를 구한다.

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

내부표준액 나프탈렌 50 mg을 정밀하게 달아 시클로헥산을 넣어 녹여 50 mL로 한다. 이 액 5 mL를 정확하게 취하여 시클로헥산으로 100 mL로 한 액을 내부표준액으로 한다.

조작조건

검출기 : 불꽃이온화검출기

칼 럼 : 안지름 약 2 mm, 길이 약 2 m인 관에 기체크로마토그래프용규조도에 질량의 3 %의 기체크로마토그래프용 50 % 페닐-50 % 메틸폴리실록산을 입힌 것을 충전한다.

칼럼온도 : 120 °C

검체도입부, 검출기온도 : 150 °C

운반기체 : 질소

유 량 : 30 mL/분

레이저회절법을 이용한 입자경 측정법

입자경 분포의 측정에 이용되는 레이저회절법은 입자가 단색광의 광속에 노출될 때 생성되는 회절 패턴을 분석함으로써 이루어진다. 역사적으로 초기 레이저 회절 장치는 작은 각도로 빛을 산란시키는 것에만 사용되었다. 그러나 이 방법은 보다 넓은 각도 범위에 걸친 레이저 광산란 및 프라운호퍼 근사 및 이상회절 외에도 미(Mie)이론의 적용을 포함하는 것으로 확대되었다.

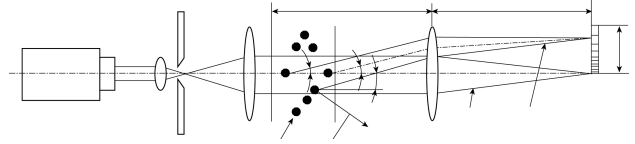
이 방법은 단일입자에 의한 산란과 일차 입자의 클러스터, 즉 아글로메레이트(agglomerate, 용해 또는 고결입자) 또는 아그리게이트(aggregate, 부착성 입자 덩어리)에 의한 산란을 구별할 수 없다. 대부분의 입자상 검체는 아글로메레이트 또는 아그리게이트를 포함하고 있다. 또한 측정자는 일반적으로 일차 입자의 입자경 분포에 관심이 있기 때문에 클러스터는 일반적으로 측정 전에 일차 입자로 분산된다.

이 방법이 광학 모델에서 구형 입자라는 가정 하에서 비구형 입자에 대한 구 상당 입자경 분포를 구한다. 그 결과 얻게 된 입자경 분포는 다른 물리적 원리(예, 침강법, 체분급법)에 따른 방법으로 구한 분포와는 다를 수 있다.

이 장에서는 각도에 따른 광산란 패턴 분석에 의한 다양한 분산계(예, 분말, 스프레이, 에어로졸, 현탁액, 에멀전 및 액체 중의 기포)의 입자경 분포 측정법에 대한 것으로 특정 제품의 입자경을 측정하기 위한 특정 요구사항에 대한 것은 아니다.

원 리 검체를 적절한 액체 또는 기체 중에 적정한 농도로 분산시키고 단색광(보통은 레이저광) 빔을 가로질러 통과시킨다. 입자에 의해 다양한 각도로 산란된 빛은 여러 소자를 가진 검출기로 측정된다. 산란 패턴은 수치화되어 다음 분석을 위해 기록된다. 그 후에 이러한 수치는 적절한 광학 모델과 수학적 방법을 이용하여 불연속적인 입자경 구분별 체적분율을 구하기 위해 변환되고 체적 기준의 입자경 분포를 구한다.

장 치 장치는 전기적 잡음, 기계적 진동, 온도 변화, 습도 또는 직사광선에 의해 영향을 받지 않는 환경에 설치한다. 레이저회절 장치의 구성 예는 그림 1과 같다. 다른 구성의 장치를 사용할 수 있다.



- | | |
|-------------------------|-------------------|
| 1: 흡광도(Obscuration) 검출기 | 7: 레이저 광원 |
| 2: 산란광 | 8: 빔 조정부 |
| 3: 직사광 | 9: 렌즈 4의 유효거리 |
| 4: 푸리에 렌즈 | 10: 여러 소자를 가진 검출기 |
| 5: 렌즈 4로 들어오지 않는 산란광 | 11: 렌즈 4의 초점거리 |
| 6: 입자 집단 | |

그림 1. 레이저회절 장치의 구성 예

장치는 레이저 광원, 광속 처리용 렌즈, 검체 측정부(또는 셀), 푸리에 렌즈 및 산란광 패턴 측정을 위한 여러 소자를 가진 검출기로 구성된다. 산란광 데이터를 체적 기준 분포와 이와 관련된 데이터 분석 및 기록용으로 변환하기 위한 데이터 처리 기능도 필요하다.

입자는 2 개의 위치에서 레이저 빔 속에 들 수 있다. 일반적인 경우 입자는 집광 렌즈 앞이나 유효거리 내에 있는 평행빔에 둔다. 이른바 역변환 푸리에 광학계의 경우, 입자는 집광 렌즈 후방의 집광 빔에 둔다. 일반적인 장치의 장점은 검체의 합리적인 푸리에 형 장치에서는 광로 길이가 매우 짧지만 넓은 각도에서 산란광을 측정할 수 있기 때문에 서브미크론 영역의 입자가 존재하는 경우에 유용하다.

입사광과 분산된 입자군은 서로 영향을 주어 다양한 각도에서 서로 다른 빛의 강도를 가지는 산란 패턴이 발생한다. 직사광과 산란광으로 이루어지는 각도의 빛 강도 분포는 1 개의 렌즈 또는 여러 개의 렌즈에 의해 여러 소자를 가진 검출기에 집광된다. 이러한 렌즈에 의해 광속 중에 있는 입자의 위치에 의존하지 않는 산란 패턴이 발생한다. 따라서 연속적인 각도의 빛 강도 분포는 연속적인 검출기 소자 위에서 이산적인 공간 강도 분포로 변환된다.

측정된 입자군에 대한 산란 패턴은 임의의 상대적 위치에 있는 개별 단일 산란 입자에서 얻은 산란 패턴의 총합과 동일하다고 가정한다. 여기에서 극히 한정된 각도 범위의 산란광만이 렌즈, 즉 검출기에 의해 집광되는 것에 주의해야 한다.

측정법의 예비적 검토 레이저회절에 의한 입자경의 측

정에서는 이용하는 장치 및 검체가 시험조건(예, 분산매, 검체 분산체의 조제방법)의 변동을 제한할 수 있도록 주의 깊게 관리된다면 서브미크론 영역에서도 재현성 있는 데이터를 얻을 수 있다.

레이저회절법에 의한 입자경 측정은 지금까지 대략 $0.1 \mu\text{m} \sim 3 \text{mm}$ 범위에 있는 입자에 한정되었다. 렌즈 및 장치 설계의 발전으로 최신 장치의 측정 대상은 이 범위 이상으로 확대되었다. 용도에 따라 적절한 캘리브레이션 데이터로 입증하여 이 방법을 적용할 수 있다.

샘플링 샘플링법은 입자경 측정에 필요한 용량의 검체 대표 부분을 채취하는데 적절해야 한다. 회전식 축분법이나 원추사분법과 같은 검체 분할 방법을 사용할 수 있다.

분산법의 평가 입자경 범위 및 입자 형상을 평가하기 위해 측정 대상이 되는 검체에 대해 미리 육안 또는 현미경을 이용하여 검사한다. 분산법은 측정 목적에 맞게 해야 한다. 즉 목적에 따라 클러스터를 최대한 일차 입자로 분산시키는 것이 더 바람직할 수도 있고, 반대로 클러스터를 가능한 그대로의 상태로 유지하는 것이 바람직할 수도 있다. 이런 의미에서 대상 입자는 일차 입자 또는 클러스터 중 하나이다.

측정법의 확립의 경우, 입자가 분쇄되지는 않았는지 반대로 입자 또는 클러스터의 분산이 충분하지 확인하는 것이 매우 중요하다. 이것은 일반적으로 분산에 에너지를 변화시키고 입자경 분포의 변화를 모니터링하여 수행할 수 있다. 검체가 충분히 분산되어 있고 입자를 파손하기 어렵거나 용해되지 않는 경우에는 측정된 입자경 분포의 유의한 변화는 인정되지 않는다. 또한 원료의 제조 공정(예, 결정화, 제분)이 변경되면 측정법의 적합성을 현미경 비교 등을 통해 검증해야 한다.

스프레이, 에어로졸, 액체 중의 기포는 샘플링이나 회석을 하면 일반적으로 입자경 분포가 변화하므로 이러한 농도가 적정하다면 직접 측정해야 한다.

현탁액, 페이스트, 분말 등 다른 분산계의 경우, 대표 검체는 적절한 액체로 분산하여 얻을 수 있다. 클러스터를 무너뜨리고 분산을 안정화하기 위해 분산제(습윤제, 안정제) 또는 기계적인 힘(교반, 초음파 처리)이 자주 이용된다. 이러한 액체 분산계는 일반적으로 광학적 측정 셀, 교반기와 초음파 처리기가 부속된 분산통, 펌프 및 배관으로 구성된 순환 시스템

이 가장 자주 이용된다. 극히 소량의 검체 밖에 사용할 수 없는 경우 또는 특수한 분산액을 사용하는 경우에는 비순환성 교반 셀이 유용하다.

기계적인 힘에 의해 입자를 분산시키는 적절한 건식 분말용 분산기를 이용하면 건조 분말을 에어로졸로 바꿀 수도 있다. 일반적으로 분산기는 압축 기체의 에너지 또는 진공과의 압력 차에 의해 입자를 에어로졸에 분산시킨다. 분산기 중 에어로졸은 측정 영역을 통과하여 일반적으로 입자를 포집하는 진공 장치의 입구로 수송된다. 그러나 자유 유동이 있는 조대입자(coarser particles) 또는 과립은 중력 효과에 의해 입자의 적절한 분산을 확보할 수 있다.

검체의 최대 입자경이 장치의 측정 범위를 초과하는 경우, 너무 큰 입자는 체분급법으로 제거할 수 있고 이 경우 제거된 입자의 질량과 백분율을 기록해야 한다. 그러나 미리 체분급법으로 선별한 후에는 별도로 입증할 수 있는 방법이 없다면 그 검체는 더 이상 대표적이지 않다는 점에 유의해야 한다.

액체 중의 분산 최적화 분말을 분산하기 위해 사용하는 액체, 계면활성제 및 분산제는 다음 조건을 충족해야 한다.

- 1) 레이저광의 파장에서 투명하고 기본적으로 기포와 입자를 포함하지 않아야 한다.
- 2) 검체 입자와는 다른 굴절률을 가지고 있어야 한다.
- 3) 검체 입자에 대해 비용매이어야 한다 (순수한 액체 또는 미리 여과한 포화용액).
- 4) 검체 입자의 입자경을 변화시키지 않아야 한다 (예를 들어 용해도, 용해 촉진 또는 재결정 효과에 의한).
- 5) 안정된 분산계를 쉽게 얻을 수 있어야 한다.
- 6) 장치에 이용되는 부품(O-링, 가스켓, 튜브 등)과의 적합성이 좋아야 한다.
- 7) 재순환, 교반 및 여과를 가능하게 하기 위한 적절한 점성을 가지고 있어야 한다.

계면활성제나 분산제는 입자를 적시고 분산을 안정화하기 위해 종종 사용된다. 검체가 약산성이나 약염기성 물질인 경우에는 분산액을 각각 낮은 pH 또는 높은 pH로 완충하는 것이 적절한 분산제 선택에 도움이 된다.

육안 또는 현미경으로 관찰하여 분산액의 특성에 대해 미리 확인해 둘 수 있다. 충분히 혼합된 저장 분

산액에서 검체를 소분할 수도 있다. 이러한 저장 분산액은 유리막대, 주걱 또는 볼텍스 믹서 등을 이용하여 혼합하면서 검체에 액체를 부으면서 조제한다. 저장 분산액의 제조 시에는 대표 검체가 확실하게 소분될 수 있도록 하며 또한, 큰 입자의 침강이 일어나지 않도록 주의해야 한다. 따라서 검체의 페이스트를 제조하거나 교반 하에서 균일한 현탁 상태를 유지하면서 빠르게 샘플링을 실시한다.

기체 중의 분산 최적화 스프레이 또는 건조 분말 분산계에는 기름, 물 및 입자상 물질을 포함하지 않는 압축 기체를 사용한다. 압축 기체 중의 이러한 이물질은 제거하기 위해 필터가 있는 건조기를 사용할 수 있다. 배출 공기가 측정을 방해하지 않도록 흡입부는 측정 위치에서 멀리 두어야 한다.

농도 범위의 결정 검출기의 S/N 비가 기준 이상이 되기 위해서는 분산체 중의 입자 농도는 최저 수준 이상이어야 한다. 농도 범위는 레이저광의 빔 폭, 측정 영역의 광로 길이, 입자의 광학적 성질 및 검출기 소자의 감도에 의해 영향을 받는다.

위의 요인을 고려하여 모든 시료에 대해 적절한 농도 범위를 결정하기 위해서는 몇 가지 다른 입자 농도로 측정해야 한다 (참고 : 일반적으로 장치가 다르면 입자 농도는 다른 스케일 및 명칭으로 나타낸다 [예를 들어 흡광도(obscuration), 광학 농도, 전체 질량에 비례한 수치(proportional number of total mass)]).

측정시간의 결정 측정시간, 검출기의 읽는 시간 및 빈도는 요구되는 측정 정밀성에 따라 실험적으로 결정된다. 일반적으로 1 회 측정 시간 내에 짧은 시간 간격으로 여러 번 검출기의 스캔 또는 스위프(sweep)이 이루어진다.

적절한 광학모델의 선택 때로는 다른 근사 이론이 산란 행렬 매트릭스의 계산에 적용되는 경우도 있지만 대부분의 장치는 프라운호퍼 또는 미산란 이론을 이용하고 있다. 이론 모델의 선택은 측정 용도나 검체에 관한 다양한 가정(입자경, 흡광도, 굴절률, 표면의 거친 정도, 결정의 배향성, 혼합물의 유무 등)에 따른다. 굴절률의 값(사용한 파장에 대한 실수부와 허수부)이 정확히 판명되지 않은 경우에는 프라운호퍼의 근사나 굴절률의 실제적인 추정치를 이용한 미산란 이론을 이용할 수 있다. 전자는 단순하며 굴절률 값을 이용할 필요가 없다는 장점을 가지고 있다. 이에 비해 후자는 일반적으로 작은 입자에 대해서는

편차가 적은 입자경 분포를 얻을 수 있다. 예를 들어 상당한 양의 투명한 작은 입자를 포함하는 검체에 대해 프라운호퍼 모델을 이용하는 경우에는 실제보다 많은 소립자가 계산된다. 복소 굴절률의 실수부와 허수부에 관해 가정된 값의 약간의 차이가 측정된 입자경 분포에 유의한 차이를 낼 수 있기 때문에 추적 가능한 결과를 얻기 위해서는 이용한 굴절률 값을 기록해 두어야 한다. 굴절률의 허수부의 작은 값(약 0.01 ~ 0.1)은 입자 표면의 거친 정도에 따른 흡광도를 보정하는데 자주 사용된다. 일반적으로 구조 인자(예를 들어 형상, 표면의 거친 정도, 공극률)와 마찬가지로 검체의 광학적 성질은 최종 결과에 영향을 미친다는 점에 유의해야 한다.

밸리데이션 일반적으로 기기분석에서 어떤 조작 절차의 타당성은 그 특이성, 직선성, 범위, 정확성, 정밀성 및 완전성을 평가하여 검증한다. 레이저회절에 의한 입자경 분석에서는 검체에 혼입된 이물질을 식별할 수 없고 현미경법에 의한 보완적인 뒷받침이 없으면 분산 입자와 그 아글로메레이트를 식별할 수 없기 때문에 시험법 밸리데이션에서 정의되는 것 같은 의미에서의 특이성은 적용할 수 없다 (농도와 반응 강도 사이의 선형 관계 또는 내삽을 위한 수학적 모델을 찾는 것은 입자경 분석에 적용할 수 없다. 직선성을 평가하는 것보다 측정 결과가 유의하게 변화하지 않는 농도 범위를 정의하는 것이 오히려 이 방법에서는 더 필요하다). 그 범위를 초과하는 농도에서는 다중 산란에 의한 오차가 발생하는 것에 비해 그 범위를 밑도는 농도에서는 낮은 S/N 비에 의한 오차가 발생한다. 이 범위는 대부분의 경우 장치의 하드웨어에 따른다. 측정의 정밀성은 반복측정에 의해 평가되는 반면 정확성은 장치의 적절한 적합성 평가 및 현미경법과의 비교를 통해 확인해야 한다.

요구되는 반복성(병행정밀성)은 측정 목적에 의존하는 것에 비해 이 방법에서 실제로 달성할 수 있는 반복성은 주로 검체 특성(분쇄 유무, 딱딱하거나 부서지기 쉬운 정도, 입자경 분포 폭 등)에 따른다. 검체의 조제법이 다른 경우의 반복성은 물질에 의해 변화할 가능성이 크기 때문에 여기에서는 강제력이 있는 형태로 한계를 설정할 수 없다. 그러나 분포의 중앙값(예를 들어 x_{50})에 대해 상대표준편차 RSD (%) □ 10 % [$n = 6$]와 같은 반복성에 관한 허용 기준을 정하는 것이 좋다. 분포의 양측 값(예를 들어 x_{10}

및 x_{90})은 $RSD \leq 15\%$ [$n = 6$]와 같이 허용기준보다 완화된다. $10 \mu\text{m}$ 이하의 입자에서 이러한 값을 2 배로 할 필요가 있다. 분산매 및 분산력의 선택 및 최적화 시에는 완전성을 시험해 두는 것도 좋다. 분산에너지의 변화는 입자경 분포의 변화에 의해 모니터링해도 무방하다.

측 정

측정전의 주의사항

- 1) 레이저의 직접광 및 반사광을 절대로 바로 보지 않는다.
- 2) 용매의 인화 또는 분진 폭발을 방지하기 위해 모든 장비 부품은 접지한다.
- 3) 장치의 설정 상황(예를 들어 워업(warm-up), 필요측정범위와 렌즈, 렌즈의 유효거리, 검출기의 위치, 직사광선이 닿지 않을 것)을 점검해야 한다.
- 4) 습식 분산의 경우에는 기포, 액체의 증발, 분산액 중의 슈리렌(schlieren)이나 다른 불균일한 상태를 피해야 한다. 마찬가지로 건식 분산의 경우에는 입자 분산장치에서 부적절한 매스플로우(mass-flow)나 난류를 피해야 한다. 이러한 영향은 잘못된 입자경 분포의 원인이 된다.

분산 검체의 광산란 측정 장치 광학계의 초점 및 축조정을 적절히 실시한 다음 검체를 측정할 때와 동일한 방법을 이용하여 입자를 포함하지 않는 분산매에 대한 공시험을 실시해야 한다. 백그라운드 신호는 적절한 역치 이하이어야 한다. 검출기의 데이터는 시료에 대해 얻은 데이터에서 나중에 그것들을 빼기 위해 보관된다. 분산 검체는 개발된 측정법에 따라 측정된다.

각 검출기 소자는 신호의 평균을 계산하며 경우에 따라서는 표준편차도 구한다. 각 검출기 소자에서 신호의 크기는 검출 면적, 광도 및 양자 효율에 따른다. 렌즈의 초점 거리와 함께 검출기 소자의 좌표(크기 및 위치)에 의해 각 소자의 산란각 범위가 결정된다. 대부분의 장치에서는 산란하지 않는 중심부의 레이저 빔 강도도 측정하고 있다. 공시험 시의 강도에 대한 분산 검체의 강도 비는 산란광의 비율, 즉 입자농도를 나타낸다.

산란 패턴의 입자경 분포로 변환 이 역연산 단계는 어떤 입자경 분포에 관한 산란 패턴의 계산의 역수이다. 대부분의 알고리즘은 구형 입자에 의한 산란에 대한 수학적 해석을 실시하기 때문에 입자를 구형으

로 가정하는 것은 특히 중요하다. 또한 측정된 데이터는 항상 몇 가지 임의오차와 계통오차를 포함하고 있는데 이것은 입자경 분포의 가치를 저하시킬 수 있다. 따라서 시판 장치에서 사용할 수 있는 몇 가지 수학적 방법이 개발되었다. 이러한 방법은 산란 패턴의 측정값과 계산값 사이의 가중 편차(예를 들어 최소제곱법), 몇 가지 제약 조건(예를 들어 입자량은 마이너스가 되지 않아야 한다), 입자경 분포 곡선의 평활화(smoothing) 중 어느 것 또는 모두를 포함한다.

이용한 알고리즘은 각 장치의 제조사 및 기종별로 특정된다. 장치 간 알고리즘이 다르면 계산된 입자경 분포에 차이가 날 수 있다.

반복 횟수 각각의 검체 조제별로 필요한 반복 측정 횟수는 요구되는 측정 정밀성에 따른다. 어떤 물질에 대해 특이적 측정법이 있는 경우, 반복 횟수를 지정하는 것을 권장한다.

결과의 기록 일반적으로 입자경 분포의 데이터는 누적 아래분포 및/또는 부피기준누적밀도분포로 기록한다. 입자경을 나타내는데 기호 x 를 사용하고 입자경은 부피 상당 구의 직경으로 정의한다. $Q_3(x)$ 는 입자경 x 에서 누적아래분포율을 나타낸다. 그림으로 표시하는 경우에는 x 를 가로축에, 종속 변수인 $Q_3(x)$ 를 세로축으로 한다. 가장 일반적인 특성값은 입자경 분포 곡선에서 내삽에 의해 계산된다. 자주 사용되는 것은 누적아래분포에서 10%, 50%, 90%의 입자경(각각 x_{10} , x_{50} , x_{90} 으로 표시)이다. x_{50} 은 중앙입자경으로 알려져 있다. 기호 d 도 입자경을 나타내는데 널리 사용되고 있기 때문에 x 대신 d 를 사용해도 무방하다.

또한 검체, 검체의 조제법, 분산 조건, 셀 종류에 관한 충분한 정보를 얻어야 한다. 측정 결과는 장치, 데이터 분석용 프로그램, 이용한 광학모델에 따르므로 상세 내용을 제시해야 한다.

장치의 성능 관리 장치와 검체에 따라 장치의 성능 평가를 적절한 빈도로 실시한다.

교정 레이저회절 시스템은 이상화된 입자 특성을 가정하고 있지만 레이저 광산란의 기본 원리에 근거한다. 따라서 엄밀한 의미에서의 교정은 필요하지 않다. 그럼에도 불구하고 장치가 제대로 작동하고 있는지 확인할 필요가 있다. 이것은 사회적으로 널리 사용되는 인증표준물질을 이용하여 실시할 수 있다. 이

에 의해 검체의 채취와 분산, 측정부로 수송, 측정 및 역연산 처리를 포함하여 전체 측정 절차를 확인할 수 있다. 또한 전체 절차가 충분히 기술되어 있어야 한다.

인증표준물질로는 입자경 분포가 알려진 구형 입자인 것이 바람직하다. 인증표준물질의 입자경은 절대적인 방법에 의해 질량기준 입자경 분포로서 보증되어야 한다. 또한 가능하다면 합의된 상세한 조작 절차에 따라 이용되어야 한다. 미산란 이론을 데이터 분석에 이용하는 경우에는 입자의 복소굴절률의 실수부와 허수부를 표시해야 한다. 입자 밀도가 모든 입자경 구분에 대해 동일하다면 체적기준 입자경 분포는 질량 기준 입자경 분포와 동일하게 표시된다.

표준물질은 적어도 3 회 반복 측정을 통해 얻은 x_{50} 의 평균값을 그 보증값과 비교할 때 보증 범위에서의 일탈이 3 % 이하이면 레이저회절 장치는 제대로 작동하고 있다고 본다. 또한 x_{10} 과 x_{90} 에 관한 평균값은 보증 범위에서의 일탈이 5 %를 넘지 않는 것으로 한다. 또한 10 μm 이하의 입자의 경우 이러한 값을 모두 2 배로 할 필요가 있다.

표준물질로서 구형 입자를 사용하는 것이 바람직하지만 비구형 입자를 사용해도 무방하다. 이러한 입자는 인증값을 가지거나 합의된 상세한 조작 절차에 따라 레이저회절법으로부터 구한 대표값을 가지는 것이 바람직하다. 레이저회절법 이외의 방법으로 얻은 참고값(입자경)과 비교할 때 상당한 차이가 있을 수 있다. 이 차이는 입자경 측정법의 측정 원리가 다르면 동일한 비구형 입자라도 구 상당 지름 (sphere-equivalent diameters)이 다른 것에 기인한다.

인증표준물질을 사용하는 것이 바람직하지만 물리적 성질이 명확한 다른 표준물질을 사용해도 된다. 이것은 고품질로서 일정 조성과 입자경 분포를 가진 물질의 입자경 분포는 경시적인 변화가 없다는 것이 입증되었다. 측정 결과는 표준물질에 대해 미리 측정된 데이터와 동일한 정밀성으로 일치해야 한다.

시스템의 적합성 평가 장치의 교정뿐만 아니라 장치의 성능 평가를 정기적으로 또는 가능한 자주 실시하여야 한다. 이 성능 평가는 앞에서 설명한 적절한 표준물질을 사용하여 실시할 수 있다.

시스템의 적합성 평가는 장치, 전자공학계, 소프트웨어 및 분석 조작이 일체화된 시스템을 구성하고 있기

때문에 시스템으로 평가할 필요가 있다. 따라서 검체의 채취, 분산, 측정부에 대한 검체의 수송, 측정과 역연산 단계를 포함하여 조작 절차의 전체를 검증하게 된다. 따라서 전체의 조작 절차를 충분히 기술하는 것이 매우 중요하다.

의약품각조 중 별도로 규정한 것 외에 레이저회절 장치의 응답은 표준물질의 x_{50} 에 대해 보증 범위에서의 일탈이 10 % 이내이면 레이저회절 장치는 정상적으로 작동하고 있는 것으로 간주한다. 또한 분포 양측의 값(예를 들어 x_{10} , x_{90})에 대해서도 평가하는 경우에는 이러한 값의 보증 범위에서의 일탈은 15 %를 초과해서는 안된다. 단, 10 μm 이하의 입자의 경우 2 배로 생각한다.

주1 : 장치의 교정에 대해 「교정」을 통해 엄격한 조건을 정하고 있다.

주2 : 이 측정법은 ISO13320-1(1999) 및 9276-1(1998)에 따른 것이다.

미세열량측정법에 의한 결정형 고체의 특성 분석 및 액체열량측정법

이 시험법에서 목적에 맞추어 결정성 물질, 부분적 결정성 물질 및 무정형 물질은 고체로 간주한다.

결정화도의 개념 예측되는 격자의 위치에 모든 분자가 완벽하게 정렬된 결정을 얻는 것은 매우 이상적인 상태로 거의 없다. 반대로 무정형 상태 역시 극적인 경우로 모든 긴 범위의 규칙도가 손실되고 가까이 이웃한 것과 겹쳐진 국소 규칙도로만 남아있는 고체가 결합의 최대 가능 농도 (여러 차원의 결합)를 함유하는 것이다. 실제 결정은 이 두 극단의 사이에 존재한다. 이 두 극단의 경계 안에서 규정된 결정의 위치 정도를 결정화도라고 한다.

순수한 상태를 포함한 모든 실제 결정은 에너지 (일정한 대기압 조건에서의 엔탈피) 증가와 결정 격자의 결핍의 (엔트로피로 표현) 증가를 포함하는 격자의 미완성이나 결함을 가지고 있다. 상대적으로 낮은 밀도의 결합의 결정은 고결정성이라고 하며 높은 결정화도로 나타난다. 반대로 상대적으로 높은 농도의 결함을 가지는 입자는 부분적 무정형이라고 하며 낮은 결정화도로 나타난다. 이상적인 경우 무정형 입자는 결정도가 0에 대응한다. 무정형 입자에는 약간의 질서있는 영역이 포함될 수 있으며 이것은 결정화 핵으로 작용할 수 있다. 이러한 무정형 입자는 저준위이지만 정형화된 결정화도로 나타난다.

결정성이 높은 물질 내 무정형 물질의 양을 검출하고 정량하는 능력은 의약품 제제의 개발 및 제조 과정에서 매우 중요하다.

실제로 분말은 여러 가지 크기와 모양의 입자를 포함하는 것과 마찬가지로 여러 가지 결정화도의 입자들로 이루어진다. 낮은 결정화도의 고체일수록 엔탈피와 엔트로피는 커진다. 엔탈피의 증가는 엔트로피의 증가로 절대 전부 보상될 수 없으므로 둘 사이의 균형을 반영하는 깁스(Gibbs) 자유 에너지가 증가한다. 그러므로 물질 (분말)의 낮은 결정화도는 결과적으로 그것의 무정형 특성이 크다는 것이고 겉보기 고유의 용해도와 용해 속도가 크다는 것이지만 열역학적 안정도는 낮다는 것이다. 이러한 속성들의 큰 연관성 때문에 결정화도는 중요한 특성이고 적절한 방

법에 의한 측정이 필요하다.

이 장에서는 다른 방법(예, 분말 X 선 회절측정법)이 아닌 미세열량측정법이나 액체열량측정법과 같은 열량측정법을 통해 분말의 결정화도 또는 무정형 부분의 함량을 측정한다.

많은 물질이 결정다형으로 알려져 있으며 하나 이상의 결정 형태로 결정화될 수 있다. 물이나 용매가 결정격자에 혼입된 경우 결정은 수화물 또는 용매화물로 불린다. 결정 패킹이나 혹은 분자 형태와 격자 에너지가 각각 다르므로 일반적으로 다른 물리적 성질을 나타낸다. 결정화도 측정을 위한 열량측정은 분석하고자 하는 물질에 존재하는 한 가지 형태의 고체 결정형으로 가정한다. 이론과 실험 기술은 결정다형간의 엔탈피 차이에 대한 적절한 검토를 통해 쉽게 결정다형 시스템으로 확장될 수 있다.

제 1 법 미세열량측정법 (무정형 함량의 정량) 대부분의 화학적, 물리적, 생물학적 과정은 열의 교환과 관련되어 있다. 미세열량측정법은 이러한 과정 중에 생기는 발열 (열 생성) 및 흡열 (열 흡수)에 대해 모니터링 할 수 있는 고감도의 측정법이다. 이 방법은 속도와 화학반응 정도와 상의 변화 혹은 구조의 변화를 측정할 수 있다.

마이크로와트 수준의 열적 변동은 미세열량측정법을 사용해야만 확인할 수 있다. 이는 10-6 K 이하의 온도 차이를 측정할 수 있다는 것이다. 미세열량측정법은 일반적으로 열적으로 규정된 용기에서의 열흐름 (열 누설) 원리를 사용하고 열의 발생 (혹은 흡수)에 따라 발생하는 흐름은 열적 재평형 상태를 유지하기 위해 용기로부터 (혹은 용기로) 움직인다. 주변 상태에 의한 예외적인 열적 안정상태는 주변이 열 흡수부나 전기적으로 조절된 상태에서 값을 얻어야 한다.

반응 용기의 활성시료에서 발생하는 열에너지는 일반적으로 Seebeck 효과에 의해 열전발전기로 작용하는 펠티에 소자들에 의해 채널화된다. 열에너지는 열류와 비례하여 전압 신호로 전환된다.

결과는 일반적으로 시간의 함수로서 시간 당 생성되는 열에너지 (W)를 측정하는 것으로 한다.

장 치 미세열량분석기는 전형적으로 측정 용기와 참조 용기의 쌍으로 구성되어 있다. 용기는 일반적으로 유리나 스테인레스 재질로 한다. 경우에 따라 기계, 액체 혹은 고체 등의 재질로 특수하게 제작된 용기를 사용할 수 있다.

교 정 미세열량분석기는 교정된 외부 혹은 내부 전 기열원이나 적절한 표준 반응을 이용하여 열류 (시간 당 에너지 단위)로 교정한다.

감 도 미세열량측정법의 감도는 해당 방법에서의 기기적 기저선 노이즈와의 합과 해당 방법에 의해 분석된 적절한 표준물질을 기반으로 확인할 수 있다.

분석 순서 적절한 용기에 적당량의 시료를 정밀하게 단다. 용매의 휘발 등에 주의하면서 조심스럽게 용기를 밀폐한 후 시료 홀더에 용기를 넣는다. 가능한 측정하기 전에 측정온도에서 용기를 온도 평형할 수 있도록 한다.

분석을 개시하고 가로축은 시간, 세로축은 열류 (흡열 혹은 발열의 방향을 명시)로 열류를 기록한다.

분말 중 무정형 함량의 정량 및 검출 무정형 상태는 재결정이 일어나는 것처럼 결정 상태로 전이될 수 있다. 재결정에 의한 열의 측정은 재결정 피크의 면적의 정량을 통해 무정형 함량을 구할 수 있다. 무정형 표준물질로부터 얻어진 값과 시료의 측정 결과와의 비교를 통해 시료 중의 무정형 함량을 구할 수 있다. 개개 물질에 따라 다르겠지만 이 방법을 통해 무정형 함량의 범위를 포괄할 수 있다. 양호한 경우 검출한 계는 1 % 이하까지 가능하다.

재결정은 시료를 상대적으로 높은 습도나 유기 증기를 포함하는 대기 중에 놓고 기다리면 시작될 수 있다. 시료는 일반적으로 포화 염용액, 유기용매 혹은 혼합용액이 담긴 작은 시험관이 포함된 앰플에 넣어 놓는다.

재결정의 열은 일반적으로 유리나 강철 용기에 담긴 고정된 시료질량을 이용하여 측정된다. 시료 이외의 대기의 포화가 가능하도록 포화 염용액, 유기용매 혹은 혼합용액을 포함하는 시험관을 선택한다. 시료 질량과 시료 이외의 증기 대기압의 상태에서 재결정은 시료의 도입으로 인해 최초의 열적 상태와 명확하게 분리되는 변화에 의해 확실한 피크가 관찰되는 시점에 일어나므로 그것을 기준으로 선택한다.

무정형 상에서 열적으로 더 안정한 결정형 상태로의 전이가 일어나는 조건은 재결정의 시점에 큰 영향을 주게 된다. 특히, 순수한 무정형과 결정형 물질의 물리적 혼합물은 부분적 결정형 물질과는 다른 상태를 나타낸다. 이러한 효과는 분석법을 개발할 때 고려해야 한다.

주로 무정형 물질의 재결정에 대한 전형적인 반응은

그림 1과 같다. 앞부분은 분말의 무정형 부분에 수증기가 흡수되고 시험관에서 수증기의 발생과 같은 여러 가지 공존하는 반응이 동시에 일어나는 것을 보여 준다. 이러한 초기 반응 이후에는 무정형 물질의 재결정에 의해 발생하는 급격한 발열반응이 나타난다. 보이지는 않지만 재결정된 부분에서 과잉수(excess water)가 추출되는 것도 포함된다. 그러므로 이 발열 재결정 반응의 면적은 재결정 열에 비례한다.

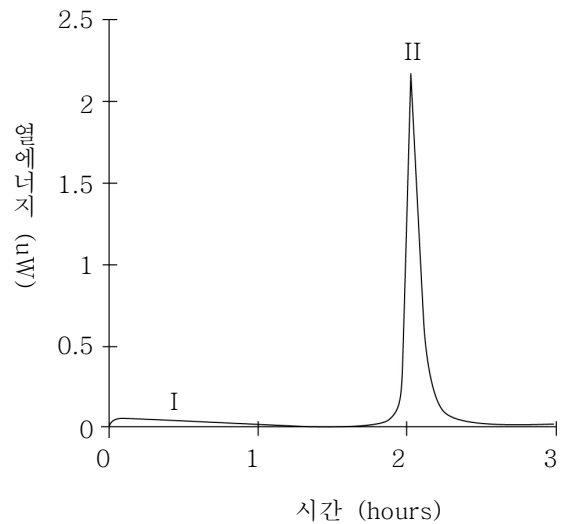


그림 1. 시간(h)의 함수에서 열에너지(μ W)으로 나타낸 전형적인 미세열량측정 결과: 25 $^{\circ}$ C, 상대습도 75 %에서의 주로 무정형 락토오스에 대한 무정형 붕괴피크(I)와 결정피크(II)

제 2 법 액체열량측정법 (결정화도 정량)

액체열량측정법은 액체의 엔탈피를 결정하는 방법을 규정하고 있다 (예. 일정 대기압에서의 액체의 열). 액체의 엔탈피는 액체 중에 녹아있는 기지 농도 물질의 엔탈피에서 원래 물질의 엔탈피를 뺀 값으로 정의된다. 용해를 위한 용매는 다음의 설명과 같이 반드시 열량계의 응답 시간과 일치하는 시간 축 안에서 일정량의 고체를 녹인다. 용액의 엔탈피는 녹은 고체의 양과 비례한다. 이 양은 몰 엔탈피의 1 몰이나 특정 엔탈피에 대한 1 g으로 정의될 수 있다. 물질이 (필요한 정확성의 정도로 결정된 것으로서) 충분한 순도를 갖고 있거나 그 분자량이 알려져 있는 경우 몰 엔탈피가 바람직하다. 그렇지 않으면 특정 엔탈피를 사용해야 한다. 용액의 엔탈피는 온도 (일반적으로 25 $^{\circ}$ C)와 녹은 용질의 최종 농도의 두 가지 측면에 약간의

존적이다.

보통 백분율로 물질의 결정화도 P_c 를 결정하는 것이 바람직하다. 이 과정은 두 가지 표준품이 필요하다. 100 %의 결정화도로 가정할 수 있는 결정성이 높은 시료와 그 용액의 엔탈피 측정값 ΔH_C^S , 0 % 결정화도로 가정하는 무정형 시료와 그 용액의 엔탈피 측정값 ΔH_a^S . 이 값들과 피검시료용액의 엔탈피 측정값 ΔH_S^S 로부터 고체의 결정화도 P_c 는 다음과 같이 계산될 수 있다.

$$P_c (\%) = 100(\Delta H_S^S - \Delta H_a^S) / (\Delta H_C^S - \Delta H_a^S)$$

분명히 백분율로 결정화도를 표현하는 것은 위 세 가지 측정값에 매우 의존적이고 용액의 엔탈피는 다른 대응하는 물리량에 의해 대체될 수 있다. 그러나 시료의 백분율 결정화도 값은 두 표준품의 제조 방법 및 특성 뿐 아니라 측정되는 물리량의 선택에도 의존적이다.

액체의 엔탈피는 이소페리볼 (동일한 둘레, 예, 재킷) 액체열량측정법이나 등온 (동일한 온도) 액체열량측정법으로 측정한다. 일반적으로 각 시료 당 최소 3 회 측정한다. 이 값들의 평균값을 계산한다. 정확한 요구 사항은 장비의 성능과 정확도에 따라 달라진다.

이소페리볼 액체열량측정법 이소페리볼 액체열량측정법에서 얻은 용질-용매 시스템 (예, 용액)의 온도 변화에 의해 야기되는 용액 공정 동안에 변화한다. 이 온도 변화는 온도 변화에 따라 전기적 신호를 기록하는 전기 회로에 연결된 온도 센서에 의해 측정된다. 일반적으로 이러한 전자적 형태의 열 변화는 정밀하게 규정된 시간 간격으로 측정되며, 온도-시간 데이터를 생산하고 컴퓨터에 의해 수집, 분석 및 정리된다. 고체 용질의 첨가없이 공시험을 하면 정상적인 경우 온도-시간 플롯의 기울기에서 눈에 띄는 변화는 나타나지 않는다.

이소페리볼 액체열량측정법은 용기로부터의 어떠한 열 손실이나 열 습득에 대해 반드시 보정을 해주어야 하지만 반응은 매우 빠르다. 그러므로 용액 과정이 상대적으로 빠른 경우에 이소페리볼 액체열량측정법은 등온 액체열량측정법보다 유리하다. 이소페리볼 액체열량측정법을 사용하는 모든 용액 엔탈피 측정은

용매의 선정이 매우 중요하다. 용매의 특성과 질량, 시료의 질량은 분당 400 ~ 600 회전 범위의 일정 회전 속도에서 격렬한 교반으로 5 분 안에 완료되도록 하여 고체 전체의 용해에 상응하는 전체 열 변화로 인정한다.

열량계 셀과 구성물의 유효 열용량은 매 회 열량계 분석에서 결정한다. 이것은 열량계 셀의 구성물의 전기적 가열에 의해 얻을 수 있다. 유효 열용량은 앰플 파손 후 한 번 정량하거나 앰플 파손 전에 한 번 정량하고 앰플 파손 후 두 번째 정량하고 두 결과의 평균을 사용하는 두 방법 중 하나로 결정한다. 정확도와 전기적 가열의 유효성은 앞서 기술한 화학적 교정의 정확도와 유효성에 의해 확립된다.

등온 액체열량측정법 등온 (일정 온도) 액체열량측정법은 용액 과정 중의 열 변화가 동일하지만 반대의 에너지 변화가 되도록 보정되므로 용매-용질 시스템 (예, 용액)의 온도는 기본적으로 동일하게 유지된다. 이러한 동일하지만 반대 에너지 변화를 측정하고 그 신호가 반전될 때 용액의 엔탈피를 제공한다. 등온 열량측정법의 반응은 상대적으로 느리지만 보정 과정은 용기로부터의 열 손실이나 열 습득이 배제된다. 그러므로 등온 열량측정법은 이소페리볼 열량계에 비해 상대적은 용액 과정이 느린 경우 훨씬 유리하다.

용액 열량계 교정 열량계의 정확성을 확보하기 위해 화학적 교정이 주기적으로 수행되어야 한다. 흡열 용액 과정에서는 절대온도 298.15 K (25 °C)에서의 염화칼륨의 용해과정 중의 열 흡수를 측정한다. 이 반응에서 얻은 엔탈피 변화는 235.5 J/g(17.56 kJ/mol)이다. 발열 용액 과정에서는 298.15 K (25 °C)에서 0.1 mol/L 염산 용액 중 5 g/L의 트로메타민 [트리스(히드록시메틸)아미노메탄, THAM]이 녹는 과정 중에 발생하는 열을 측정한다. 이 반응에서 얻은 열은 -246.0 J/g (-29.80 kJ/mol)이다.

시료 처리 고체의 화학적 물리적 안정성은 결정화도가 감소함에 따라 감소된다. 특히 무정형 고체와 같은 낮은 결정화도의 고체의 경우, 대기로부터 수증기를 흡수하여 결정화를 유도하고 결정화도를 얻고자 하는 경향이 있다. 이러한 이유로 무수물의 결정화도는 반드시 습도 0이나 임계 습도 이하의 건조제를 포함하는 챔버에서 결정해야하며 유효성을 확인할 수 있는 지표를 포함하는 것이 바람직하다. 만일 결정화도-습도 연구를 수행하는 경우 시료는 상대습도를 확인

할 수 있는 포화 염용액이 포함된 밀폐 챔버에 보관한다.

분체의 미세한 정도 표시법

분체의 미세한 정도 표시법에 대해 규정한다. 입도 측정에는 체를 써서 측정하는 방법이 주로 사용되며, 이 방법은 입자의 대다수가 약 $75 \mu\text{m}$ 이상일 때 가장 적합하다. 또한 광회절(Light diffraction)을 이용한 측정법이 광범위한 입자들의 크기를 측정하는데 널리 사용되고 있다.

입도 측정법의 체분급법이나 다른 방법을 사용하여 가루의 누적분포가 측정되었을 때, 입자경은 다음의 방식으로 표시된다.

x_{90} : 누적아래분포의 90 %에 해당하는 입자경

x_{50} : 중앙입자경 (즉, 입자의 50 %가 더 작고, 입자의 50 %가 더 큰 것에 해당하는 입자경)

x_{10} : 누적아래분포의 10 %에 해당하는 입자경

위 입자경을 표시하는 기호로 d 가 널리 사용되기도 한다. 위와 마찬가지로 d_{90} , d_{50} , d_{10} 의 기호들이 사용된다.

누적분포에 기초하여 아래 파라미터들이 정의되기도 한다.

$Q_r(x)$: 입자경 x 이하이거나 동등한 크기를 가진 입자들의 누적분포비율. 아래첨자 r 은 분포 형태를 나타낸다.

r	분포형태
0	개수
1	길이
2	면적
3	부피

따라서 정의에 의하면:

$$x = x_{90} \text{일 때, } Q_r(x) = 0.90$$

$$x = x_{50} \text{일 때, } Q_r(x) = 0.50$$

$$x = x_{10} \text{일 때, } Q_r(x) = 0.10$$

다음 표의 용어를 사용하여 분체의 미세한 정도를 정성적으로 분류할 수도 있다.

용어	x_{50} (μm)	부피기준 누적분포비율 $Q_3(x)$
굵은	> 355	$Q_3(355) < 0.50$
약간 미세한	$180 \sim 355$	$Q_3(180) < 0.50,$ $Q_3(355) \square 0.50$
미세한	$125 \sim 180$	$Q_3(125) < 0.50,$ $Q_3(180) \square 0.50$
아주 미세한	$\square 125$	$Q_3(125) \square 0.50$

분체의 입자밀도 측정법

분체의 입자밀도측정법은 분말상 의약품 또는 의약품 원료의 입자밀도를 측정하는 방법으로 보통 기체치환형 피크노미터를 사용하여 측정한다.

이 방법은 분체에 의해 치환되는 기체의 부피가 질량을 이미 알고 있는 분체의 부피와 같다고 간주하여 구한다. 피크노미터법으로 밀도를 측정하는 경우, 기체의 침입이 가능한 열려 있는 구멍 부위의 공극 부피를 제외하지만 닫힌 공극, 기체가 들어갈 수 없는 공극은 분체의 체적으로 평가된다. 시험용 기체로는 보통 열려 있는 구멍 부위가 있는 미세한 공극에 확산성이 높은 헬륨이 사용된다. 헬륨 이외의 기체가 사용되는 경우, 분체 안으로의 기체 침입성은 열려 있는 구멍 부위 지름과 기체의 분자 단면적에 따라 달라지므로 헬륨을 사용해 얻어진 밀도와는 다른 입자밀도가 얻어지게 된다.

피크노미터법으로 측정되는 밀도는 각 분체입자밀도의 부피가중평균밀도이다. 보통 입자밀도라고 부르며 고체의 참밀도 (true density) 또는 분체의 겉보기밀도 (bulk density)와 구별된다.

고체의 밀도는 국제단위에서는 단위 부피당 질량 ($1 \text{ g/cm}^3 = 1000 \text{ kg/m}^3$)으로 표시되는데 보통 g/cm^3 로 나타낸다.

장 치 피크노미터법에 의한 입자밀도측정장치의 모식도는 그림 1과 같다. 장치는 검체를 넣는 시험용 셀, 대조 셀 및 압력계 M으로 구성된다. 부피 V_c 의 시험용 셀은 밸브 A를 통해 부피 V_r 의 대조 셀에 연결된다.

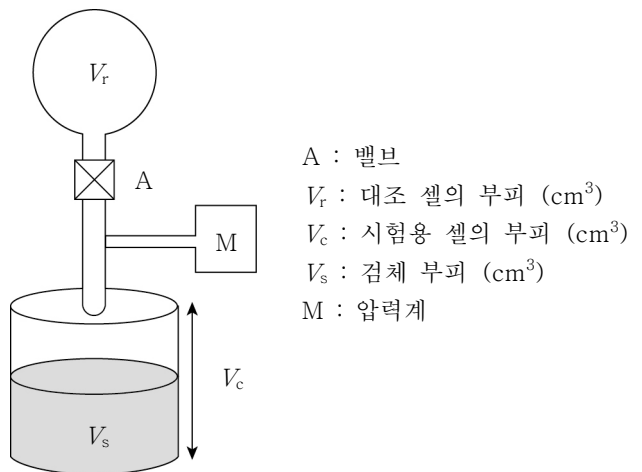


그림 1. 기체치환형피크노미터 (입자밀도측정장치)의 모식도

보통 측정용 기체로는 헬륨을 쓰고 압력계를 끼워 정해진 압력 (P)까지 시험용 셀을 가압할 수 있는 시스템을 준비할 필요가 있다.

장치의 교정 시험용 셀 및 대조 셀의 부피 V_c , V_r 는 소수점이하 3 자리 (0.001 cm^3)까지 정확하게 구할 필요가 있고 부피 측정의 정확성을 보증하기 위하여 보통 부피를 알고 있는 입자밀도측정용교정구를 써서 장치의 교정을 다음과 같이 한다.

먼저 빈 시험용 셀에 대하여, 다음에는 입자밀도측정용 교정구가 들어있는 시험용 셀에 대하여 조작법에 따라 최종압력 P_f 를 측정하고, 시험용 셀의 부피 V_c 및 대조 셀의 부피 V_r 을 조작법 항에 있는 계산식으로 구한다. 또한 처음의 조작에서는 검체 부피 $V_s = 0$ 으로 보고 계산할 수 있다.

조작법 기체치환형 피크노미터법에 의한 입자밀도측정은 $15 \sim 30 \text{ }^\circ\text{C}$ 에서 실시하며 측정 중 $2 \text{ }^\circ\text{C}$ 이상의 온도변화가 있어서는 안 된다.

측정에 앞서 분체 검체 안에 있는 휘발성 불순물은 헬륨 기체를 흘려 제거한다. 필요하면 휘발성 불순물은 감압하여 제거한다. 휘발성 불순물은 측정 중에 발생하는 경우도 있으므로 검체의 최종적인 질량은 검체 부피를 측정하는 다음에 단다.

먼저 시험용 셀의 질량을 달아 기록한다. 의약품각조에 규정한 양의 검체를 달아 시험용셀에 넣은 다음 셀을 밀폐한다.

시험용 셀과 대조 셀을 접속되어 있는 밸브 A를 열어 계의 압력이 일정하게 된 것을 압력계 M으로 확인한 다음에 대조압력 P_r 을 읽는다. 다음 2 개의 셀을 접속하는 밸브를 막은 다음 측정용 기체를 시험용 셀에 도입하여 가압상태로 하고 압력계의 지시가 일정하다는 것을 확인한 다음 초기압력 P_i 을 읽는다. 이어서 밸브를 열어 대조 셀을 시험용 셀과 접속하고 압력계의 지시가 일정하다는 것을 확인한 다음 최종압력 P_f 을 읽어 다음 식으로 검체부피 V_s 를 구한다.

$$V_s = V_c - \frac{V_r}{\frac{P_i - P_r}{P_f - P_r} - 1}$$

V_r : 대조 셀의 용적 (cm^3)

V_c : 시험용 셀의 용적 (cm^3)

V_s : 검체 부피 (cm^3)

P_i : 초기압력 (kPa)

P_f : 최종압력 (kPa)

P_r : 대조압력 (kPa)

동일 검체에 대하여 위의 측정을 반복하고 연속적으로 측정된 검체부피가 0.2 % 이내에서 서로 일치하는 것을 확인하고 그 평균값을 검체 부피 V_s 로 한다. 마지막에 시험용 셀을 떼어내 칭량하여 빈 셀의 질량과의 차로부터 최종 검체질량 m 을 구하여 다음 식으로 분체의 입자밀도 ρ 를 계산한다.

$$\rho = m / V_s$$

ρ : 분체의 입자밀도 (g/cm^3)

m : 최종 검체질량 (g)

V_s : 검체 부피 (cm^3)

피크노미터의 조작법 또는 구성이 그림 1과 다를 경우 각 피크노미터 제조자의 지시에 따른다. 또한 검체의 상태에 대해 전처리 없이 그대로 측정되었는지 또는 건조감량으로 규정되는 특별한 조건으로 건조한 것인지 등을 측정 결과와 함께 기록한다.

비표면적 측정법

비표면적 측정법은 기체 흡착법에 의한 분말상 의약품의 비표면적 (단위 질량당 분체의 전체 표면적)을 산출하는 방법이다. 검체의 비표면적은 고체 표면에서의 기체의 물리 흡착으로 측정하며 표면에서의 단분자층에 상당하는 흡착 기체의 양을 구하여 산출한다. 물리 흡착은 흡착 기체 분자와 분말 검체 표면 사이의 비교적 약한 힘 (van der Waals 힘) 에 기인한다. 보통 측정은 액체 질소의 비점에서 하고 흡착된 기체량은 동적유동법 또는 용량법으로 측정한다.

해석법

다점법 분말 검체에 기체를 물리 흡착시켰을 때 흡착된 기체량 V_a 과 흡착 평형 상태의 흡착 기체의 압력 P 와의 사이에는 상대압 (P / P_0)의 값이 0.05 ~ 0.30 의 범위 내에서는 다음 식과 같은 관계 [Brunauer, Emmett, Teller (BET)의 흡착 등온식]가 있다.

$$\frac{1}{V_a \left[\frac{P_0}{P} - 1 \right]} = \frac{(C-1)}{V_m C} \times \frac{P}{P_0} + \frac{1}{V_m C} \quad (1)$$

P : -195.8 °C (액체 질소의 비점)에서 검체 표면과 평형 상태인 흡착 기체의 분압 (Pa)

P_0 : 흡착 기체의 증기압 (Pa)

V_a : 표준 상태 (0 °C, 1.013×10^5 Pa)에서의 흡착 기체의 부피 (mL)

V_m : 검체 표면에서 걸보기 단분자층을 형성하는 표준 상태에서의 흡착 기체의 부피 (mL)

C : 검체 표면에서의 흡착 기체의 흡착 엔탈피와 관계 있는 정수

다점법에서는 V_a 는 3 개 이상의 P / P_0 에서 측정한다. 이 때 $1 / [V_a \{ (P_0 / P) - 1 \}]$ 을 (1) 식에 따라 P / P_0 에 대하여 플롯하면 보통 상대압이 0.05 ~ 0.30의 범위 내에서 직선이 된다. 직선 회귀의 상관 계수 r 이 0.9975 이상 즉 r^2 이 0.995 이상으로 되는 것이 필요하다. 직선 플롯으로부터 기울기 ($C - 1$) / ($V_m \times C$)와 절편 $1 / (V_m \times C)$ 를 직선회기 분석으로 구한다. 이들 값으로부터 $V_m = 1 / (기$

울기 + 절편), $C = (기울기 / 절편) + 1$ 을 계산한다. 얻어진 V_m 값으로부터 비표면적 S (m^2/g)를 다음 식으로 계산한다.

$$S = (V_m N_a) / (m \times 22400) \quad (2)$$

N : 아보가드로수 $6.022 \times 10^{23}/mol$

a : 흡착 기체 분자 1개의 유효 단면적 (m^2) (N_2 : 0.162×10^{-18} , K_r : 0.195×10^{-18})

m : 분말 검체의 질량 (g)

22400 : 표준 상태인 흡착 기체 1 mol의 체적 (mL)

적어도 3 개의 측정점을 필요로 한다. 0.3 부근의 P / P_0 값에서 비직선성이 확인되는 경우에는 추가로 측정한다. P / P_0 값이 0.05 이하인 경우에는 비직선성이 확인될 수 있기 때문에 이 범위에서는 측정을 권장하지 않는다. 직선성 검증, 데이터 처리, 검체의 비표면적 산출은 위와 같이 실시한다.

일점법 동적유동법 (제 1 법) 또는 용량법 (제 2 법)에 의한 비표면적 측정에서는 보통 적어도 3 개의 다른 P / P_0 에서의 V_a 의 측정이 필요하다. 그러나 0.300 부근의 P / P_0 (질소에서는 0.300, 크립톤에서는 0.001038 몰분율에 상응한다.)로 측정한 V_a 의 값으로부터 다음 식으로 V_m 을 구하여 비표면적을 구할 수 있다.

$$V_m = V_a \{ 1 - (P / P_0) \} \quad (3)$$

일점법은 물질과 관계있는 정수 C 가 1 보다 훨씬 큰 물질의 분말 검체에 대하여 쓸 수 있다. 일점법이 유효한 조건에 대해서는 일련의 분체 검체에 대해 일점법으로 측정된 비표면적의 값을 다점법으로 측정된 값과 비교하여 확인할 수 있다. 일점법으로 구한 비표면적과 다점법으로 구한 값이 근사하면 $1 / C$ 이 거의 0이 된다는 것을 나타낸다. 정수 C 값이 매우 큰 시험물질의 일련의 유사 검체에 대해 일점법은 간접적으로 사용할 수 있다. 이러한 경우 정수 C 를 검체의 다점법 BET 플롯에서 $C = 1 + (기울기 / 절편)$ 으로 구하면 일점법에 의한 오차를 감소시킬 수 있다. 이 때 다음 식으로 P / P_0 에 대하여 측정된 V_a 의 값으로부터 V_m 을 계산한다.

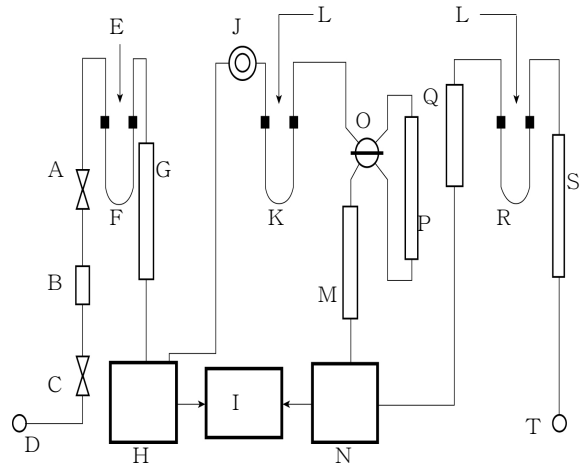
$$V_m = V_a \left(\frac{P_0}{P} - 1 \right) \left[\frac{1}{C} + \frac{C-1}{C} \times \left(\frac{P}{P_0} \right) \right] \quad (4)$$

검체의 조제 비표면적을 측정하기 전에 보존 또는 취급하고 있는 분체 검체의 표면에 물리적으로 흡착한 기체를 제거할 필요가 있다. 탈기조작이 불충분할 때는 검체 표면의 일부에 흡착되어 있는 기체의 영향으로 비표면적이 저하하거나 변동한다. 물질의 표면은 반응성을 가지므로 분말의약품의 비표면적측정에서 정밀성과 정확성을 얻기 위해서는 탈기과정의 설정이 중요하다. 탈기조건의 설정에 있어서는 BET 플롯에서 재현성이 있다는 것, 검체의 질량이 일정하다는 것 및 검체의 물리적 화학적 변화가 없다는 것을 보증하여야 한다. 온도, 압력 및 시간에 따라 결정되는 탈기조건은 분말 검체 원래 표면이 최대한 재현되도록 선택한다. 탈기는 진공으로 하거나 비반응성의 건조한 기체의 기류 중에 노출시키거나 또는 탈기-흡착 반복법을 쓴다. 이 모든 경우에 불순물이 검체로부터 이탈하는 속도를 증가시키기 위하여 가열할 때가 있다. 분말 검체를 가열할 때는 표면의 성질과 검체 상태에 영향을 주지 않도록 주의하며 비표면적측정의 재현성을 유지하기 위하여 될 수 있는 대로 낮은 온도로 탈기 시간을 짧게 한다. 가열에 민감한 검체의 경우에는 탈기-흡착 반복법과 같은 다른 탈기법을 쓴다. 물리흡착의 표준적인 방법은 액체질소 비점에서의 질소의 흡착이다. 비표면적이 작은 검체 ($< 0.2 \text{ m}^2/\text{g}$)에서는 증기압이 낮은 크립톤의 흡착을 이용한다. 사용하는 모든 기체는 수분을 함유해서는 안 된다. 흡착기체가 질소일 때는 전표면적이 적어도 1 m^2 , 또한 크립톤일 때는 적어도 0.5 m^2 가 되도록 분말 검체의 질량을 정확하게 단다. 적절한 밸리데이션을 하면 적은 검체량도 사용할 수 있다. 일정한 압력에서 흡착되는 기체량은 온도가 저하되면 증가하는 경향이 있으므로 흡착 측정은 보통 저온에서 이루어진다. 측정은 액체질소의 비점인 $-195.8 \text{ }^\circ\text{C}$ 에서 실시된다. 기체흡착은 다음 중 한 방법으로 측정한다.

측정법

제 1 법 : 동적유동법 동적유동법 (그림 1)에서는 흡착기체로 건조한 질소 또는 크립톤을 쓴다. 헬륨은 흡착되지 않으므로 희석용기체로 쓴다. P / P_0 가 $0.05 \sim 0.30$ 의 범위 내에서 흡착기체와 헬륨의 혼

합비를 변화시켜 적어도 3 종류의 혼합기체를 조제한다. 정해진 바의 온도 및 압력조건에서 기체농도검출기는 통과하는 기체의 부피에 거의 비례하는 신호를 출력하며 보통 검출기로서 전자식적분계를 내장한 열전도도검출기를 쓴다. P / P_0 가 $0.05 \sim 0.30$ 의 범위 내에서 적어도 3 개의 데이터를 측정한다.



- | | |
|-----------------|---------------|
| A : 유량제어밸브 | K : 시험용셀 |
| B : 미분유량제어계 | L : 갈아 맞춘 연결관 |
| C : 개폐 밸브 | M : 단류도 안정관 |
| D : 기류류 입구 | N : 검출기 |
| E : O-링 실(seal) | O : 유로선택밸브 |
| F : 냉각트랩 | P : 장류로 안전관 |
| G : 열평형관 | Q : 유량계 |
| H : 검출기 | R : 탈기용 부위 |
| I : 디지털 화면 | S : 확산조절장치 |
| J : 교정용 격막 | T : 배기구 |

그림 1. 동적유동법장치의 개략도

질소 및 헬륨의 혼합기체는 검출기를 통과한 다음 시험용 셀로 도입되어 다시 검출기를 통과한다. 시험용 셀을 액체질소 중에 담그면 검체는 이동상에서 질소를 흡착하고 열전도도검출기를 통하여 기록계에 펄스로 기록된다. 다음에 시험용 셀을 냉각제에서 제거한다. 이렇게 하여 흡착피크의 반대 측에 이것과 같은 면적을 가지는 탈착피크가 생긴다. 이 탈착피크는 흡착피크보다 명확하므로 측정을 위하여 사용된다. 교정에는 탈착피크와 같은 크기의 피크를 주는 양의 기체를 주입하여 단위피크면적과 기체부피와의 비례 관계를 구한다. 일점법에서는 질소/헬륨의 혼합물을 사

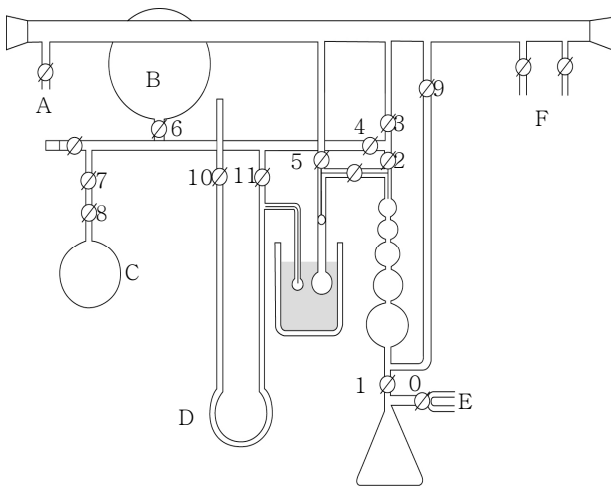
용하고, 다점법에서는 몇 가지의 동일한 혼합물을 사용하거나 2 종류의 기체를 혼합하여 사용한다. 계산은 보통 용량법과 같다.

제 2 법 : 용량법 용량법 (그림 2)에서 널리 쓰이는 흡착기체는 질소이며 이것을 미리 탈기한 분말 검체 위의 공간에 일정한 평형압력 P 가 되도록 도입한다. 헬륨은 빈 부피(dead volume)를 측정할 목적으로 쓴다.

이 방법에서는 혼합가스가 아니라 순수한 흡착가스만을 사용하기 때문에 열확산의 간섭효과는 피할 수 있다.

고 필요한 P / P_0 가 되도록 충분한 양의 질소를 도입하고 흡착된 기체의 부피 V_a 를 측정한다. 다점법에서는 연속적으로 보다 높은 P / P_0 에서 V_a 의 측정을 반복한다. 흡착기체로 질소를 쓸 때는 0.10, 0.20, 0.30의 P / P_0 가 적절하다.

표준물질 시험해야할 검체와 비슷한 비표면적을 가지는 비표면적측정용 α -알루미나 등을 쓰고 장치의 가동을 정기적으로 확인한다.



- | | |
|---------|-----------------|
| A : 진공계 | D : 압력계 |
| B : 질소류 | E : 진공 / 대기 |
| C : 헬륨류 | F : 냉각트랩 / 진공펌프 |

그림 2. 용량법장치의 개략도

검체표면의 오염을 방지하기 위하여 검체 관내에 건조한 소량의 질소를 넣고 검체 관을 떼어내어 마개를 한다. 그 질량을 달아 검체의 질량을 구한다. 검체 관을 측정 장치에 매달고 검체 관내를 주의 깊게 정해진 압력 (2 ~ 10 Pa)까지 감압한다. 몇 가지 장치에서는 정해진 압력변화 속도 (예를 들어 13 Pa/30 초 이하)로 감압하고 다음 단계를 시작할 때까지 정해진 시간 동안 이를 유지한다. 필요한 경우, 비흡착성 기체인 헬륨을 써서 검체 관내의 빈 부피를 측정한다. 빈 부피 측정은 차분측정, 즉 차압 트랜스듀서에 접속한 대조관과 검체관을 쓰는 방법을 통해서도 할 수 있다. $-195.8\text{ }^{\circ}\text{C}$ 의 액체질소를 넣은 듀아 (Dewar) 병을 검체관 위 정해진 위치까지 올리

수은압입법을 이용한 공극률 측정법

일반적으로 다양한 형태의 공극 (pore)들이 고체 내부의 구멍 (apertures), 통로 (channels) 또는 공동 (cavities)이나 고체 입자들 사이의 공간으로 나타난다. 공극률 (porosity)은 주로 고형 물질의 다공성을 나타내는 데 사용되어온 용어이며 더 정확하게는 주어진 양의 고체 물질의 전체 부피에 대한 접근 가능한 공극들과 빈 공간 (voids)들 부피의 비로 정의된다. 고형 물질은 접근 가능한 공극들 외에 바깥 표면으로부터 분리되어 있고 용액이 침입할 수 없는 단혀진 공극을 가질 수도 있다. 이 측정법은 닫힌 공극에 대한 특성은 포함하지 않는다.

다공성 물질들은 고운 가루나 거친 가루, 컴팩트 (compacts), 압출형 (extrudates), 시트 (sheets), 또는 모노리스 (monoliths)의 형태를 띠기도 한다. 다공성 물질의 특성 분석은 공극크기분포나 총공극부피 또는 공극률을 측정하여 이루어진다.

다공성 고형 물질의 거동 (강도, 반응성, 투과성 또는 흡착성 가루)이 공극 구조에 의존적이라는 건 잘 알려진 사실이다. 대부분 다공성 고형 물질의 복합적 관점에서 봤을 때 얻어진 결과들이 항상 일치하지 않고 어느 하나의 기술만으로 공극 구조를 완벽하게 분석할 수 없다는 건 그리 놀라운 일이 아니다. 가장 적절한 방법의 선택은 다공성 고형 물질의 응용 대상, 화학적 물리적 성질, 공극 크기의 범위에 따라 좌우된다.

이 측정법은 수은압입법에 의한 공극률과 공극 크기 분포의 측정에 대한 지침을 제공한다. 이 방법은 비교 시험이고 시료 파괴적인 시험으로 공극이나 빈 공간에 침투한 수은의 부피는 공극 직경과 연관될 수 있는 부하된 정수 압력에 따라 결정된다. 공극 모양과 상호연결성, 내부 및 외부 표면적, 분말미립자측정법, 겔보기 밀도 및 탭밀도와 같은 정보들 또한 부피-압력 곡선으로부터 유추될 수 있지만 이러한 측정값들은 이 규정의 범위에 포함되지 않는다.

현재 실질적으로 보면 최대 부하 절대 압력은 약 400 MPa 정도로 제한되고, 이는 대략 0.003 μm 의 세공 직경에 맞먹는 최소 압력에 해당한다. 최대 직경은 검체의 위로 부터 아래까지 수은의 정수 헤드에서의 차이 때문에 심각한 깊이를 가지는 검체들로 제한된다. 대부분의 목적에서 이 한계는 400 μm 로 여겨진다.

입자간과 입자내 공극률은 결정될 수 있지만, 이 방법은 입자간과 입자내 공극률이 공존할 때 이들을 서로 구별하지는 않는다.

이 방법은 대부분의 다공성 물질들의 연구에 적합하다. 특정 금속들과 같이 수은과 합쳐지는 검체들은 이 방법이 적절하지 않을 수 있거나 사전에 금속의 부동태화 처리가 요구될 수 있다. 다른 물질들은 특정 압력하에서 변형되거나 컴팩트해질 수 있다. 어떤 경우에는 검체 압축률 교정을 적용하기 가능할 수도 있고, 유용한 비교 데이터가 여전히 얻어질 수도 있다.

수은 공극률 측정 기술은 대부분의 다공성계의 경우 이론이 공극 크기 분포 결과들의 절대적인 계산을 가능케 하는데 유용하지 않기 때문에 상대적인 결과인 것으로 고려되어야 한다. 따라서 이 기술은 주로 개발 연구를 위해서 사용되는 것으로 추천된다.

수은은 독성이 있다. 적절한 주의사항들이 실험자와 실험 공간내의 타 작업자들의 건강 보호를 위해 요구된다. 폐기물들은 또한 규정에 따라 적절한 방식으로 처리되어야 한다.

원 리 이 기술의 원리는 부하된 압력의 기능으로써 다공성 고체에 침입한 수은의 부피 측정에 기초한다. 이 방법의 측정은 수은이 부하된 압력에서 침입할 수 있는 공극들만을 포함한다.

젓지 않은 액체는 압력 아래에서만 다공성 시스템에 침입한다. 부하된 압력은 공극 구멍의 내부 너비에 반비례한다. 원통형의 공극들의 경우에는 공극 직경과 압력 간의 상관성이 Washburn 식에 의해 구해진다.

$$d_p = - \frac{4 \cdot \sigma}{p} \cos\theta \quad (1)$$

p = 부하된 압력 (Pa)

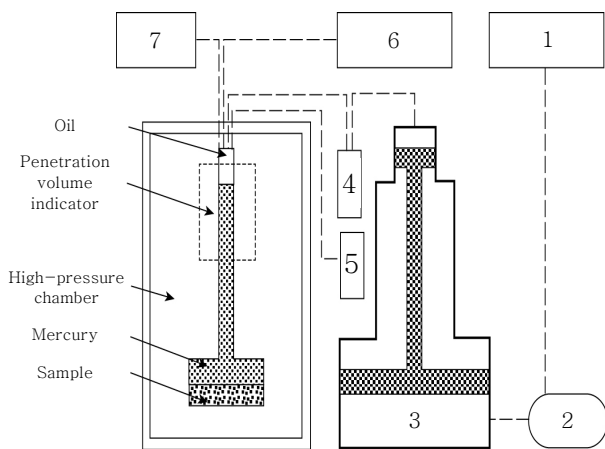
d_p = 공극 직경 (m)

σ = 수은의 표면장력 (N/m)

θ = 검체에 대한 수은의 접촉각 ($^\circ$)

장 치 검체 홀더 (관입시험기 (penetrometer) 또는 dilatometer라 칭함)는 보정된 모세관을 가지고 있으며, 이 곳을 통해 검체가 배출될 수 있고, 수은이 이곳을 통해 들어갈 수 있다. 모세관은 측정용 검체가 놓이는 더 넓은 관에 부착된다. 침입된 수은 부피

에서의 변화가 모세관에 있는 수은 칼럼과 모세관 바깥쪽 주변에 있는 금속 슬리브 간의 정전용량 (capacitance)의 변화에 의해 측정된다. 정밀한 측정이 요구될 때는 모세관 내부 부피가 검체의 예상되는 공극과 빈 공간 부피의 20 %에서 90 % 범위에 있어야 한다. 서로 다른 물질들 간에는 열린 공극률이 넓은 범위에 걸쳐 나타나기 때문에 다른 직경의 모세관과 검체 부피를 가진 다수의 관입시험기가 요구될 수 있다. 수은 공극률 측정 장치의 전형적인 모식도는 그림 1과 같다. 공극률 측정기는 고압과 저압 운용을 위해 분리된 포트를 가질 수 있고, 또는 저압 측정이 분리된 단위에서 이루어지기도 한다. 압력 범위는 일반적으로 저압 운용시에는 4 kPa에서 300 kPa 사이이고, 고압 운용시에는 300 kPa 이상이고, 이는 특정 장치의 디자인과 사용 의도에 따라 좌우된다.



1. Low-pressure hydraulic fluid reservoir
2. Hydraulic pump
3. Pressure multiplier
4. Pressure transducer
5. High-pressure hydraulic fluid reservoir
6. Vacuum pump with gauge
7. Mercury reservoir

그림 1. 수은 공극률 측정 장치의 예

방 법

검체 제조 검체는 접근 가능한 공극률을 가릴 수 있는 흡착 물질들을 제거하기 위해 가열/evacuation하거나 불활성 기체를 흘려주는 조치를 하여 전처리한다. 젖을 수 있거나 아말감을 형성할 수 있는 고체

물질들의 표면을 산화물의 박막을 형성하거나 스테아레이트로 코팅하여 부동태화할 수도 있다. 전처리된 고체 물질 검체는 무게를 잰 후 관입시험기로 옮겨진다. 이후 검체의 공극 시스템의 가스가 최대 잔류 압력 7 Pa까지의 진공에서 제거된다.

관입시험기에 수은 충전 분석시약용 수은을 사용해야 한다. 검체는 진공하에서 수은으로 입혀진다. 수은이 보관통에서 관입시험기로 이동하는 것을 확실하게 하기 위해 진공이 요구된다. 가득 채워진 관입시험기에서 충전 압력은 부하된 압력과 검체와 접촉하는 앞쪽 수은에 의해 생성된 압력을 더한 것이 된다. 일반적인 충전 압력은 약 4 kPa이 된다. 검체 이상의 수은의 정수압은 수평 위치에서 관입시험기를 채움으로써 최소화할 수 있다.

저압 측정 원하는 특정 공극 크기에 해당하는 단계에서나 지속적인 저속에서 압력을 증가시키기 위해 공기 또는 질소를 조심스럽게 주입한다. 모세관의 수은 칼럼 길이에서의 수반되는 변화가 기록된다. 최대 요구 압력에 도달했을 때 압력은 주위압력으로 줄인다.

고압 측정 저압 조건에서의 측정 후, 수은이 채워진 관입시험기가 고압 포트 또는 장치 단위로 이동되고 유압유 (hydraulic fluid)로 입혀진다. 수은이 유압유를 거쳐 공극 시스템으로 침입된다. 시스템의 압력을 저압 측정에서 도달했던 최대 압력까지 증가시키고, 뒤 이은 침입 부피가 초기 부피로부터 계산되므로 이 압력에서의 침입 부피를 기록한다. 원하는 특정 공극 크기에 해당하는 단계에서나 지속적인 저속에서 압력을 증가시킨다. 수은 칼럼에서의 저하가 최대 요구 압력까지 측정된다. 요구된다면, 압력은 단계들에서나 지속적인 저속에서 수은 구축 곡선을 결정하기 위해 감소할 수 있다. 수은 부피, 관입시험기 그리고 상승된 압력하에서 부피 검출 시스템의 기타 요소들에서의 변화를 설명하기 위해 보정한다. 보정 양은 동일 조건하에서 공시험에 의해 결정될 수 있다. 실험적으로 결정된 부피-압력 곡선은 그림 2에서와 같다.

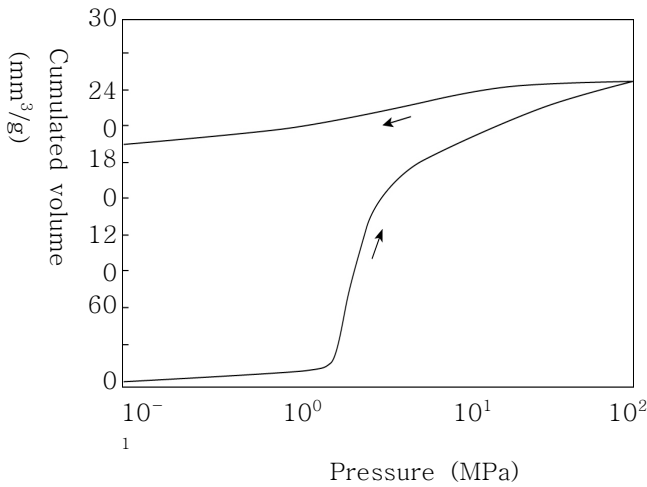


그림 2. 부피-압력 곡선

결과보고 압력 판독값들은 Washburn 식이나 다른 모델을 이용하여 공극 직경으로 변환된다. 수은의 표면장력(σ)은 온도와 물질뿐만 아니라 곡률 반경에 따라 달라진다. 일반적으로 $0.41 \text{ N} \cdot \text{m}^{-1}$ 와 $0.52 \text{ N} \cdot \text{m}^{-1}$ 사이 값들이 상온에서 측정된다. 값이 알려져 있지 않은 경우에는 $\sigma = 0.48 \text{ N} \cdot \text{m}^{-1}$ 이 이용될 수 있다.

대부분의 경우 수은의 접촉각 (θ)은 90° 이상이다. 접촉각은 접촉각 장치를 이용하여 측정될 수 있다. 접촉각이 알려져 있지 않은 경우에는 130° 가 이용될 수 있다. 보고서에는 접촉각, 표면장력, 계산에 사용된 모델이 보고된다. 데이터의 제시는 여러 형태의 그래프로 이루어질 수 있다. 주로 그래프에서는 공극 직경이 가로축에 플롯되고 이에 따른 침입된 비부피(specific volume)가 세로축에 표시되어 공극 크기 분포를 나타낸다. 여기에서 가로축의 경우 로그 스케일이 선택되는 것이 적절하다 (그림 3). 고체 검체의 입자들 간의 공간은 계산상의 공극들에 포함된다. 공극들이 빈 공간(voids)들로 부터의 크기와 다를 경우 빈 공간은 관계된 공극 크기 범위를 선택함으로써 분리될 수 있다.

구축곡선(extrusion curves)은 침입된 수은의 일부분이 항상 공극 시스템에 잔존하기 때문에 공극 크기 분포를 계산하기 위해 이용되지 않을 수 있다 (그림 2). 잔존율은 좁은 입구들을 통해서만 접근이 가능한 공극들(ink-bottle pores)의 정성적 특성분석을 위해 유용할 수 있다.

총 침입된 비부피(total intruded specific volume), 평균, 중간 공극 직경들과 같은 대부분의 일반적인

특성값들은 공극 크기 분포로부터 계산된다. 그리고 검체, 검체 제조, 구축 조건, 사용된 기기에 대한 충분한 정보가 문서화되어야 한다.

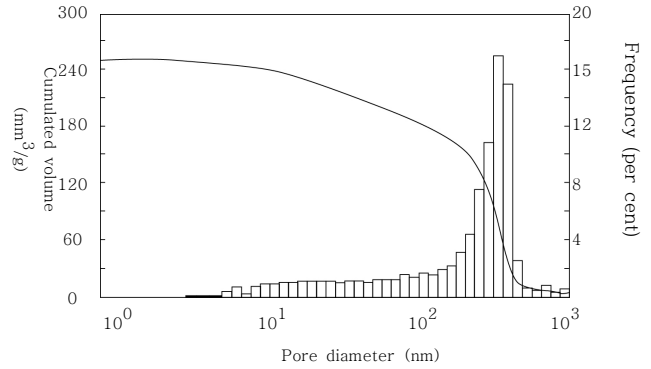


그림 3. 공극 부피 분포도

기기 성능 조절 수은 공극률 측정 기술은 비교를 통한 시험(comparative test)으로 여겨지기 때문에 이 규정에서 자세하게 제시되지 않는다. 그러나 안정적인 비교 물질이 기기 보정과 성능을 모니터링하는 정상적인 기준에서 시험되어야 한다.

에틸렌글리콜, 디에틸렌글리콜, 트리에틸렌글리콜 시험법

이 시험법은 의약품의 제조과정 중 에톡시화 과정 중 에 생성되는 에틸렌글리콜, 디에틸렌글리콜 및 트리에틸렌글리콜의 잔류하는 양을 정량하는 시험법이다.

조작법 이 약 및 내부표준물질 적당량을 정밀하게 달아 아세톤에 녹여 각각 약 40 µg/mL 농도로 하여 검액으로 한다. 따로 에틸렌글리콜표준품, 디에틸렌글리콜표준품, 트리에틸렌글리콜표준품 및 내부표준물질 적당량을 정밀하게 달아 아세톤에 녹여 각각 약 25 µg/mL, 40 µg/mL, 40 µg/mL 및 40 µg/mL 농도로 하여 표준액으로 한다.

검액 및 표준액 1 µL씩을 가지고 다음 조건으로 기체크로마토그래프법에 따라 시험하여 내부표준물질의 피크면적에 대한 에틸렌글리콜, 디에틸렌글리콜 및 트리에틸렌글리콜의 피크면적비 Q_T 및 Q_S 를 각각 구한다.

$$\text{각 글리콜의 양 } (\mu\text{g/g}) = \frac{Q_T}{Q_S} \times \frac{C_S}{C_T} \times F$$

C_S : 표준액 중 각 글리콜의 농도 (µg/mL)

C_T : 검액 중 각 글리콜의 농도 (mg/mL)

F : 환산계수 (1000 mg/g)

내부표준물질 부탄-1,3-디올

조작조건

검출기 : 불꽃이온화검출기

칼 럼 : 안지름 약 0.53 mm, 길이 약 30 m인 관에 1.0 µm의 기체크로마토그래프용 50%페닐-50%메틸폴리실록산을 입힌 것을 충전한다.

칼럼온도 : 40 °C에서 매분 10 °C씩 60 °C까지 승온하고 5 분간 유지한다. 매분 10 °C로 170 °C까지 승온한 다음 매분 15 °C씩 280 °C까지 승온하고 표준액은 0 분간, 공시험액 및 검액은 60 분간 유지한다.

또는

초기온도 (°C)	승온속도 (°C/분)	최종 온도 (°C)	최종온도 유지시간 (분)
40	10	60	5
60	10	170	0
170	15	280	0, 60*

* 표준액은 0 분간 유지하고, 검액 및 공시험액은 60 분간 유지한다.

검체도입부 온도 : 약 270 °C

검출기 온도 : 약 290 °C

운반기체 : 헬륨

유 량 : 5.0 mL/분

분할 비 : 2 : 1

시스템적합성

시스템의 성능 : 표준액 1 µL 씩을 가지고 위의 조건으로 조작할 때 에틸렌글리콜, 내부표준물질, 디에틸렌글리콜, 트리에틸렌글리콜 순서로 유출하고 각 성분의 분리도는 20 이상이다. 각 피크의 대칭계수는 0.8 ~ 1.8이다.

시스템의 재현성 : 표준액 1 µL씩을 가지고 위의 조건으로 시험을 6 회 반복할 때 내부표준물질에 대한 각 글리콜 피크면적비의 상대표준편차는 5.0 % 이하이다.

상대유지시간 : 내부표준물질에 대한 에틸렌글리콜과 디에틸렌글리콜, 트리에틸렌글리콜의 상대유지시간은 각각 0.45 및 1.25, 1.70이다.

에틸렌옥사이드 및 디옥산시험법

에틸렌옥사이드 및 디옥산시험법은 기체크로마토그래프법으로 물 또는 디메틸아세트아미드에 녹는 의약품 중에 잔류하는 에틸렌옥사이드와 디옥산을 기체크로마토그래프법으로 측정하는 방법이다.

제 1 법 수용성 검체

이 약 약 1 g을 정밀하게 달아 헤드스페이스용 바이알에 넣고 물 1 mL를 넣어 녹인 다음 밀봉하여 70 °C에서 45 분간 가열하여 검액으로 한다. 이 약 약 1 g을 정밀하게 달아 헤드스페이스용 바이알에 넣고 디옥산용액 0.5 mL 및 에틸렌옥사이드용액 0.5 mL를 넣어 녹인 다음 밀봉하여 70 °C에서 45 분간 가열하여 표준액 (1)로 한다. 에틸렌옥사이드 용액 0.5 mL와 10 mg/L 농도의 아세트알데히드시액 0.1 mL 및 디옥산용액 0.1 mL를 헤드스페이스 바이알에 넣고 디옥산용액 0.1 mL를 넣고 밀봉하여 70 °C에서 45 분간 가열하여 표준액 (2)로 한다.

제 2 법 비수용성 검체

이 약 약 1 g을 정밀하게 달아 헤드스페이스용 바이알에 넣고 물 0.2 mL 및 디메틸아세트아미드시액 1 mL를 넣어 녹인 다음 밀봉하여 90 °C에서 45 분간 가열하여 검액으로 한다. 이 약 약 1 g을 정밀하게 달아 헤드스페이스용 바이알에 넣고 디옥산용액 0.1 mL, 에틸렌옥사이드용액 0.1 mL 및 디메틸아세트아미드시액 1 mL를 넣어 녹인 다음 밀봉하여 90 °C에서 45 분간 가열하여 표준액 (1)로 한다. 에틸렌옥사이드 용액 0.1 mL와 10 mg/L 농도의 아세트알데히드시액 0.1 mL 및 디옥산용액 0.1 mL를 헤드스페이스 바이알에 넣고 디옥산용액 0.1 mL를 넣고 밀봉하여 70 °C에서 45 분간 가열하여 표준액 (2)로 한다.

표준액 (1), 표준액 (2) 및 검액 1 mL씩을 가지고 헤드스페이스용 검체도입장치를 써서 기체크로마토그래프법에 따라 시험하여 각 액의 에틸렌옥사이드 및 디옥산의 피크면적을 측정한다.

$$\rightarrow \frac{A_T \times C}{(A_R \times M_T) - (A_T \times M_R)}$$

A_T : 검액 중 에틸렌 옥사이드의 피크 면적

A_R : 표준액 A 중 에틸렌 옥사이드의 피크 면적

M_T : 검액 중 검체의 무게(g)

M_R : 표준액 A 중 검액의 무게 (g)

C : 표준액 A 중 에틸렌 옥사이드의 양 (ug)

$$\frac{D_T \times C}{(D_R \times M_T) - (D_T \times M_R)}$$

D_T : 검액 중 디옥산의 피크 면적

D_R : 표준액 A 중 디옥산의 피크 면적

M_T : 검액 중 검체의 무게(g)

M_R : 표준액 A 중 검액의 무게 (g)

C : 표준액 A 중 디옥산의 양 (ug)

조작조건

검출기 : 불꽃이온화검출기

칼 럼 : 안지름 약 0.32 mm, 길이 약 30 m의 유리관에 기체크로마토그래프용 디메틸폴리실록산을 1.0 μm의 두께로 피복한 것을 충전한다.

칼럼온도 : 5 분간 50 °C로 유지한 다음 31 분까지 180 °C까지 승온하고 32.5 분까지 230 °C로 승온한 다음 5 분간 유지한다.

검체도입부온도 : 150 °C

검출기온도 : 250 °C

운반기체 : 헬륨 또는 질소

유량 : 20 cm/초

분할 비 : 1 : 20

헤드스페이스 조건

평형 온도 : 70 °C (디메틸아세트아미드 용액일 경우 90 °C)

평형 시간 : 45 분

이송부 온도 : 75 °C (디메틸아세트아미드 용액일 경우 150 °C)

가압시간 : 1 분

검액 주입시간 : 12 초

시스템적합성

시스템의 성능 : 표준액 (2)에서 아세트알데히드와 에틸렌옥사이드의 분리도는 2.0이상이다.

온도계

일반적으로 침선부온도계(봉상) 또는 전물식수온도계(봉상)를 기차(器差)시험을 한 다음에 쓴다. 다만 응고점측정법, 융점측정법(제 1 법), 비점측정법 및 증류시험법에는 침선부온도계(봉상)를 쓴다 (표 1).

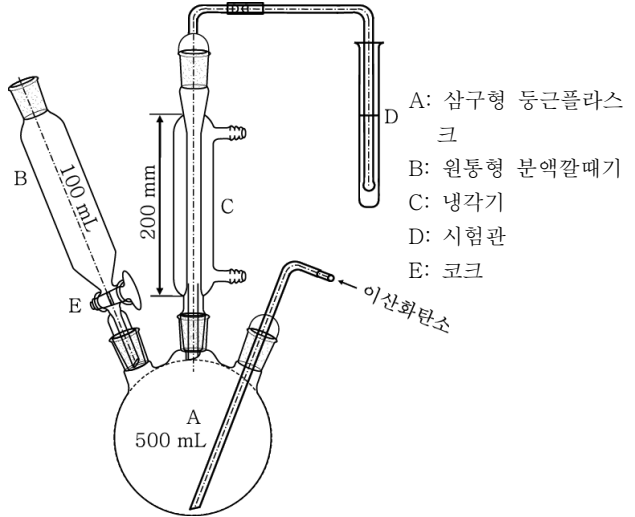
표 1 침선부온도계

	1호	2호	3호	4호	5호	6호
액체	수은	수은	수은	수은	수은	수은
액상(液上)에 채운 기체	질소 또는 아르곤	질소 또는 아르곤	질소 또는 아르곤	질소 또는 아르곤	질소 또는 아르곤	질소 또는 아르곤
온도범위 (°C)	-17~50	40~100	90~150	140~200	190~250	240~320
최소 눈금 (°C)	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
긴 눈금의 선	1 °C 마다	1 °C 마다	1 °C 마다	1 °C 마다	1 °C 마다	1 °C 마다
눈금의 숫자	2 °C 마다	2 °C 마다	2 °C 마다	2 °C 마다	2 °C 마다	2 °C 마다
길이 (mm)	280 ~ 300	280 ~ 300	280 ~ 300	280 ~ 300	280 ~ 300	280 ~ 300
아래몸체의 지름 (mm)	6.0 ± 0.3	6.0 ± 0.3	6.0 ± 0.3	6.0 ± 0.3	6.0 ± 0.3	6.0 ± 0.3
수은구의 길이 (mm)	12 ~ 18	12 ~ 18	12 ~ 18	12 ~ 18	12 ~ 18	12 ~ 18
수은구 하단에서 최저 눈금 선까지의 거리 (mm)	75 ~ 90	75 ~ 90	75 ~ 90	75 ~ 90	75 ~ 90	75 ~ 90
온도계 상단에서 최고 눈금 선까지의 거리 (mm)	35 ~ 65	35 ~ 65	35 ~ 65	35 ~ 65	35 ~ 65	35 ~ 65
수은구 하단에서 침선까지의 거리 (mm)	58 ~ 62	58 ~ 62	58 ~ 62	58 ~ 62	58 ~ 62	58 ~ 62
꼭지 모양	환상	환상	환상	환상	환상	환상
검사온도	-15 15 45	45 70 95	95 120 145	145 170 195	195 220 245	245 280 315
허용오차 (°C)	0.2	0.2	0.2	0.2	195 : 0.2 220 : 0.3 245 : 0.3	245 : 0.3 280 : 0.4 315 : 0.5

이산화황시험법

검체를 산성용액에서 가열 증류하여 얻은 이산화황(SO₂)을 과산화수소용액에 포집하여 산화되어 생긴 황산을 수산화나트륨액으로 적정하는 방법이다.

장 치 다음 그림과 같은 장치를 쓴다.



조작법 물 150 mL를 삼구형 둥근플라스크에 넣고 원통형 분액깔때기의 코크를 닫고 이산화탄소를 매분 100 ± 5 mL의 유속으로 장치에 흐르게 한다. 냉각기에 냉각액을 흘리고 과산화수소수산화나트륨시액 10 mL를 수기 시험관에 넣는다. 15 분 후 이산화탄소를 계속 흘려주면서 원통형 분액깔때기를 삼구형 둥근플라스크로부터 떼어내고 검체 약 25 g을 정밀하게 달아 물 100 mL를 써서 삼구형 둥근플라스크에 옮겨 넣는다. 원통형 분액깔때기의 연결부 바깥면에 코크용 윤활제를 바르고 원통형 분액깔때기를 삼구형 둥근플라스크의 원래 자리에 장착한다. 원통형 분액깔때기의 코크를 닫고 2 mol/L 염산시액 80 mL를 원통형 분액깔때기에 넣은 다음 코크를 열어 삼구형 둥근플라스크에 흘려 넣고 이산화황이 원통형 분액깔때기로 날아가지 않도록 마지막 몇 mL가 남아있을 때 코크를 닫는다. 혼합액을 1 시간 가열한다. 수기인 시험관을 떼어내어 그 내용물을 입구가 넓은 삼각플라스크에 옮긴다. 시험관을 소량의 물로 씻고 씻은 액은 플라스크에 넣는다. 수욕에서 15 분간 가열한 다음 식힌다. 브로모페놀블루시액 0.1 mL를 넣고 노란색에서 청자색으로 변색되어 적어도 20

초간 지속할 때까지 0.1 mol/L 수산화나트륨액으로 적정한다. 같은 방법으로 공시험하여 보정한다.

$$\begin{aligned} & \text{이산화황의 양 (ppm)} \\ & = V / M \times 1000 \times 3.203 \end{aligned}$$

M : 검체의 취한 양 (g)

V : 0.1 mol/L 수산화나트륨액의 소비량 (mL)

이온크로마토그래프법

이온크로마토그래프법은 액체크로마토그래프법 기술로서 무기 음이온과 양이온, 유기산, 탄수화물, 당알콜, 아미노글리코시드, 아미노산, 단백질, 당단백질 및 관련 물질들의 확인시험 및 정량법에 사용하는 방법이다.

이온크로마토그래프법은 분석 물질의 성질에 따라 주성분의 특성, 부형제, 분해 생성물, 불순물 및 공정 과정과 같은 의약품의 제조와 특성의 모든 측면에 적용할 수 있다. 원료, 배지와 배양액을 포함한 중간체, 대량의 주성분, 희석액, 부형제, 생산 설비 세정액 및 폐기물들의 분석에 사용되고 있다. 이 방법은 자외가시부 파장(200 ~ 800 nm)에서 흡광도가 없거나 작은 이온성 물질 또는 이동상내에서 이온화되는 물질의 분석에 특히 유용하다. 이온교환 분리와 펄스식 전류 검출법(pulsed amperometric detection)과 같은 다양한 검출 방법을 함께 사용함으로써 이온크로마토그래피의 적용을 확대하여, 감도나 특이성이 필요한 물질 특이적인 검출 방법으로 대비할 수 있다. 이러한 이온크로마토그래프법의 활용은 기존의 액체크로마토그래프법 시스템에도 적용할 수 있다. 또한, 이온 배제 분리와 펄스식 전류 검출기는 지방족 유기산은 물론 비이온성 물질인 알코올, 당알콜, 탄수화물과 아미노산까지 이온크로마토그래프법의 활용 범위를 확장시킨다. 이 방법의 넓은 정량 범위는 극미량의 오염물질은 물론 주요 제품 성분의 정량까지도 가능하게 한다.

이온크로마토그래프법은 일반적으로 유기용매가 아닌 희석된 산, 알칼리, 또는 염 용액을 이동상으로 사용하기 때문에 값비싼 유기 용매의 구입 및 폐액 처리 등이 필요 없다. 배출되는 폐액은 필요에 따라 적절히 중화하거나(약 pH 7) 물로 희석한 후 폐기할 수 있다.

이온크로마토그래프법은 이온 교환, 이온 배제 또는 이온쌍 방법을 사용하여 물질을 분리한다. 전하의 밀도 차이를 기반으로 분리하는데 이는 결과적으로 측정되는 개개의 이온 중의 원자가 및 크기에 따른다. 또한 이온들의 소수성 차이를 기반으로도 분리할 수 있다. 일반적으로 상온에서 실시한다. 다른 액체크로마토그래프법과 마찬가지로 이온크로마토그래프법에서 분리되는 용량 인자의 변화를 기초로 하고 녹스 방정식을 따른다. 이온크로마토그래프법은 제약 분석에서 일반적으로 사용되는 역상과 순상 액체크로마토그래프법 및 원자흡광

및 이온결합형 플라즈마 (플라즈마 분광화학)의 기술에 대한 상보적 기술이다.

장 치 일반적인 액체크로마토그래프법의 장치 구성과 매우 비슷하다. 보통 자동검체주입기, 고압펌프, 적당한 양 (일반적으로 10 ~ 250 μ L)의 시료 루프를 포함하는 주입 밸브, 가드칼럼, 분석칼럼 필요에 따라 써프레서나 칼럼 후 반응시스템, 관류 검출기 및 데이터처리장치로 구성된다 (그림 1).

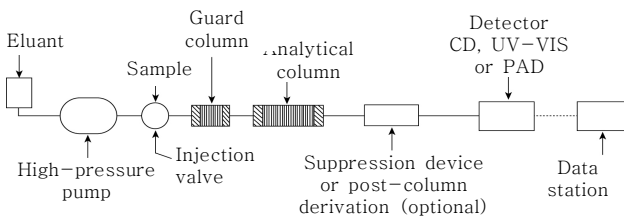


그림 1. 전형적인 이온크로마토그래프법 시스템 구성
모식도

CD : 전도도검출기, PAD : 펄스식전류검출기

이동상은 일반적으로 희석된 산, 알칼리, 또는 염 용액으로 구성되어있기 때문에 이동상과 시료가 접촉하는 부분은 일반적으로 폴리에테르에테르케톤과 같은 불활성 재질로 만들어진다. 보통 액체크로마토그래프법의 경우 호환 가능한 이동상과 주입 시료 용액에 대한 정보를 제공하고 있다. 극미량의 금속 분석을 위해서는 비금속성 시스템을 반드시 사용해야한다. 적절한 전처리를 거친 후 주입 밸브를 통해 시료를 도입한다. 칼럼 유출액에 대해 필요에 따라 화학적 이온 억제 (써프레이션) 또는 칼럼 후 반응 이후 전기 전도도검출법, 전류검출법, 자외가시부흡광도측정법 등으로 검출한다. 써프레서 없이 사용하기도 하지만 이온성 이동상을 사용하기 때문에 경우에 따라 전도도검출 전 단계에 써프레서가 필요하다.

고정상 및 이동상 기기분석법으로서 이온크로마토그래프법이 개발되고 발전함에 따라 많은 수의 이온 교환 물질이 이온크로마토그래프용으로 개발되었고 고정상의 표면에서 일어나는 과정을 이해하게 되면서 더욱 촉진되었다. 고전적인 액체크로마토그래프법에서의 실리카 기반 충전 칼럼과는 달리 이온크로마토그래프법에서는 유기 고분자 물질이 주요한 기반 물질로 사용된다. 이러한 물질은 극단적인 pH의 변화에도 매우 안정하며 대개의 경우 유기 용매도 사용할 수 있다. 일반적으로 음이온의 분리는 폴리머 기반 음이온

교환체와 이동상으로 희석된 염기성 용액이 필요하다. 그러나 양이온의 분리는 희석된 산성 용액을 이동상으로 사용하기 때문에 유기 중합체의 넓은 pH 안정성까지는 필요 없다. 그러므로 상당히 높은 크로마토그래피 효율을 가지는 실리카계 양이온 교환체가 양이온의 분리에 일반적으로 사용된다.

분리 모드 (이온 교환, 이온 배제, 또는 이온쌍)에 따라 다른 유형의 고정상이 사용된다. 이온 교환의 경우 고정상은 음이온 또는 양이온 교환체이다. 일반적으로 강한 양이온 교환체는 유기산의 이온 배제 분리에 사용되며, 이온쌍 분리의 경우는 역상 고정상이 사용된다. 충전제의 이온교환 용량은 칼럼 충전의 중량 당량 당 이온 교환 부위의 수로 정의되며 일반적으로 충전제 g 당 mEq로 나타낸다. 이온교환에서 물질의 유지시간은 충전제의 이온 교환 용량에 비례하여 증가한다. 이러한 효과는 부분적으로 높은 이온 강도의 이동상을 사용함에 따라 보충될 수 있다. 스티렌/디비닐벤젠 공중합체, 폴리메타크릴레이트, 폴리비닐 수지가 폴리머 기반 이온 교환체의 제조 공정에서 기질 물질로 사용된다. 완전 다공성 라텍스 입자가 이온 교환 물질로서 작용하는 라텍스 기반 이온 교환체를 제외한, 유기 고분자 물질의 표면을 직접적으로 활성화 시킨다. 표면만 활성화된 박막층 기질은 전체가 활성화된 수지에 비해 훨씬 높은 크로마토그래피 효율을 보인다.

이온교환 방법에서는 1 가 또는 2 가 이온종이 단독 혹은 최적 비율로 혼합된 이동상을 사용한다. 특히 유기산을 위한 이온배제 방법에서는 유기산이 해리되지 않도록 하기 위해 무기산이 이동상에 포함된다. 대개 피검물질의 특성에 따라 이동상과 검출법이 크게 좌우된다. 이온크로마토그래프법에 사용되는 일반적인 이동상은 아래 검출기 항목에서 기술한다.

검출기 전기전도도검출법은 이온크로마토그래프법에서 가장 일반적으로 사용되는 검출법이다. 개발 초기 이온크로마토그래프법은 효과적인 크로마토그래피 분리를 위해 저용량 이온교환 수지와 화학적으로 억제된 이동상을 이용한 전도도검출법이었지만 칼럼 기술의 진보와 기기의 개발로 오늘날 고용량 이온교환도 사용할 수 있게 되었다.

억제형 이온크로마토그래프법 (Suppressed IC)에서 이동상의 바탕 전도도는 이온 억제 장치 (써프레서)를 통과하면서 상당히 감소한다. 예를들어 약 10 ~

50 mM로 희석된 수산화나트륨 용액을 이동상으로 음이온을 분석할 때 칼럼을 통과한 수산화나트륨 용액은 써프레스를 통과하면서 전도도가 낮은 물로 전환된다. 칼럼을 통과한 분석 대상 이온 중은 나트륨이나 다른 금속성 염에서 높은 전도성의 산성 형태로 전환된다 (다른 양이온에 비해 수소이온은 당량 전기 전도도가 높음). 마찬가지로 산성 이동상이 물로 변환되고 분석 대상 양이온이 높은 전도성의 수산화 형태로 바뀌는 서프레이션이 양이온 이온크로마토그래프법에서도 일어난다 (다른 음이온에 비해 수산화 이온은 당량 전기전도도가 높음).

이온 억제 IC의 전도도 검출은 바탕 전도도는 감소되고 분석 이온 중의 신호 세기는 증가되므로 S/N 비(signal to noise ratio)가 향상되는 효과를 얻을 수 있다. 이것은 기저선 노이즈의 감소와 분석 감도 및 재현성의 향상으로 나타나게 된다. 일반적으로 사용되는 화학적 써프레이션 장치는 세 가지 범주로 구분된다. 첫 번째는 화학 물질이나 물의 전기분해에 의해 생성되는 재생 이온이 이온교환막을 통과하면서 반응하는 방법이다. 두 번째는 화학 물질 또는 물의 전기분해에 의해 생성되는 재생 이온이 고용량의 교환수지를 통과하면서 반응하는 방법이다. 세 번째는 일반적인 것 않지만 고용량 교환수지를 용리액의 유로에 혼합함으로써 반응하는 방법이다.

의약품 분석에서 이온 억제 전도도 검출은 고순도 물에서의 극미량 이온 분석에 이용할 수 있다. 일반적으로 이온 억제 IC를 이용한 음이온의 분리에서 사용되는 이동상은 수산화 이온이나 중탄산 혹은 탄산 이온을 포함한다. 양이온의 분석을 위한 일반적인 이동상은 무기산이나 메탄설폰산을 포함한다.

이온크로마토그래프법 분석은 화학적 써프레이션 없이도 직접 칼럼 용리액을 전도도 검출기로 흘려보낼 수 있다. 비이온 억제 IC (nonsuppressed IC)에서 사용하는 전형적인 용리액은 음이온의 경우 프탈산과 파라하이드록시벤조산이고 양이온의 경우 메탄설폰산이다. 염화물, 황산염 및 다른 일반적인 음이온의 당량 전기 전도도는 용리액의 음이온보다 상당히 크기 때문에 음이온이 검출기를 통과하면 양성 피크로 검출된다. 마찬가지로 나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네슘과 다른 일반적인 양이온의 당량 전기전도도는 용리액의 양이온 (H^+)보다 월등히 크기 때문에, 양이온이 검출기를 통과하는 경우는 음성 피크로 검출된다.

비이온 억제 IC가 사용하기는 더 편리하고 화학적 써프레이션을 통해 비전도성인 시안화물 및 황화물과 같은 약산의 정량을 위해서는 유용하지만 기저선 노이즈가 더 높다. 의약품 분석은 정량한계가 대개 높은 수준의 mg/L이거나 낮은 퍼센트 수준이므로 비억제 모드에서 수행할 수 있다. 써프레이션을 사용하는 방법은 반드시 이 목적을 위해 특수하게 설계된 장비를 사용해야 하지만 써프레이션없이 기존의 액체크로마토그래피용 시스템에서 수행할 수도 있다. 기존의 액체크로마토그래피용 시스템에서도 희석된 염기나 산을 포함하는 일반적인 이온크로마토그래피용 용리액은 충분히 사용할 수 있기 때문이다. 이러한 경우, 이온크로마토그래프법 분석의 호환여부에 대해 기업체에 문의하는 것이 좋다.

기타 검출기 전기전도도검출기 외에 이온크로마토그래프법에서 일반적으로 사용되는 검출기는 펄스식전류검출기, 자외부흡광광도계 또는 칼럼 후 유도체화를 통한 자외가시부흡광광도계가 있다.

펄스식전류검출기 (Pulsed amperometric detector) 펄스식전류검출기는 기존의 전류 측정 기술의 특수한 형태이다. 탄수화물, 당알콜, 아미노산 및 유기 황 등 전기 활성을 가지는 유기 화합물의 분석에 일반적으로 사용한다. 피검물질은 유로 상에 위치하는 전극 표면에서의 산화 탈착 과정에 의해 검출된다. 검출과 함께 정해진 시간 간격에 따라 전극 표면을 깨끗하게 하기 위한 전위가 순차적으로 적용된다. 전극 표면의 오염이 문제인 기존의 전류 검출기와 다르게 파장의 형태로 빠르게 반복적으로 다른 전위를 적용함으로써 전극 표면의 산화환원 반응에 의해 생성물을 제거할 수 있다.

직접 및 간접 자외가시부흡광광도계 직접 자외가시부흡광검출은 자외가시부 발색단을 가지는 무기 및 유기 이온의 검출에 사용한다. 유기산, 브롬화물, 요오드화물, 질산염, 아질산염, 티오황산염 및 시안화 금속 복합체가 포함된다. 마찬가지로 양이온의 역전도 측정 검출의 경우 자외가시부흡광검출법은 간접적으로 수행할 수 있다. 이 방법은 간접 광학 크로마토그래프법(indirect photometric chromatography)라고 한다.

광학적검출기 광학적검출법은 가시부 파장으로 검출하기 전 발색제를 함유한 칼럼 용리액에서의 금속 이온과의 킬레이션에 포함한다. 전형적인 예로 4-(2-

피리디아조)-레소르시놀로 킬레이션된 칼럼 용리액으로 금속 이온을 분리하여 510 ~ 530 nm에서 분석하는 경우를 들 수 있다.

시료 전처리 일반적으로 시료 전처리는 회석 또는 0.45 mm 필터를 이용한 여과 혹은 둘 모두를 포함한다. 경우에 따라 시료는 고정상추출 (solid-phase extraction) 기술을 통해 적절하지 않은 종의 제거가 필요할 수 있다. 예를 들어 고염기성 시료는 산성 형태의 양이온 교환 고정상추출 카트리지를 통과함으로써 중화 될 수 있다.

조작법 전도도 검출을 위한 이동상은 고순도의 물 (일반적으로 18 MΩ·cm 이상의 저항율) 및 고순도 시약을 사용한다. 자외가시부흡광도검출법을 사용하는 이온쌍 분리의 경우 낮은 자외가시부 흡광도를 가지는 물과 이동상 첨가물들을 사용한다.

이온 교환 분석에서 이온의 유지시간은 이동상의 이온 강도와 원자가(전하)의 감소에 따라 증가한다. 예를 들면 동일한 몰농도의 수산화나트륨 또는 탄산나트륨 이동상에서 음이온의 용량인자 (k')는 수산화나트륨을 이동상으로 사용한 경우가 탄산나트륨에 비해 작다. 수산화나트륨과 같은 일부 이동상에서 대기 중의 이산화탄소를 흡수하여 조성이 바뀌고 종종 기저선 방해를 유발할 수 있다. 이러한 경우 수산화나트륨 이동상의 이산화탄소 흡수를 방지하기 위한 조치가 필요하다.

이온 배제 분석의 경우, 유기산의 용량인자는 이온강도 또는 무기산의 농도 증가에 따라 증가하지만 칼럼 온도의 증가에 따라 감소한다. 투과량은 일정하게 유지되므로 이러한 영향은 대개 작다. 아세트니트릴과 같은 용매의 첨가로 유기산의 유지력을 줄일 수 있다.

액체크로마토그래프법의 다른 방법과 마찬가지로 이온크로마토그래프법 또한 내부표준법 및 절대검량선법을 통해 정량한다.

질량분석법

질량분석법(Mass spectrometry : MS)은 분자를 이온화시키고 통일원자질량단위에 대한 비로 나타낸 이온의 상대질량 (m)을 이온의 전하 수(z)로 나누어 얻은 무차원량의 m/z 값에 따라 이온을 분리 검출하는 방법으로 물질의 확인 및 순도시험 등에 쓴다. 통일원자질량단위는 기저 상태의 ^{12}C 의 12분의 1의 질량으로 원자, 분자 및 이온 질량을 나타낼 때에 사용한다. 측정 결과는 이온의 m/z 값을 x 축으로, 이에 대응하는 신호의 상대강도를 y 축으로 나타낸 질량스펙트럼으로 나타낸다. 검체 분자를 구성하는 각 원소의 단일 동위체 (일반적으로 천연 존재비가 최대인 동위체)만으로 이루어지는 분자 또는 이온의 정밀질량을 모노아이소토픽질량이라고 말한다. 보통 질량스펙트럼 위에는 모노아이소토픽이온과 함께 그 동위체 이온이 존재한다. 분자량 관련 이온의 m/z 값으로부터 검체 분자의 질량을 구하는 것이 가능하고 조각이온이 관측되는 경우에는 조각이온의 질량, 분자량 관련 이온과 조각 이온의 질량차 등으로부터 구조 확인이나 추정이 가능하다. 이중질량분석 (MS/MS)은 m/z 값에 의해 선택된 전구체 이온을 해리시키고 생성된 생성물이온을 질량분석에 제공하는 방법이다. 관측된 생성물이온의 m/z 값에 의해 구조의 확인이나 추정이 가능하다. 질량분석 및 이중질량분석의 개념도를 그림 1에 나타낸다.

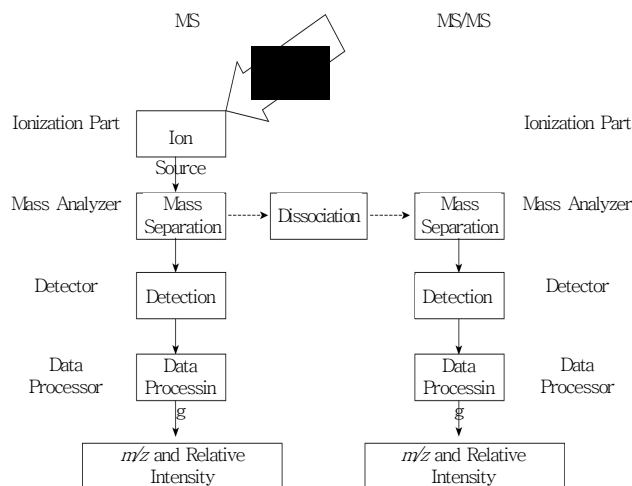


그림 1. MS 및 MS/MS 개념도

질량분석계

질량분석계는 일반적으로 검체도입부, 이온화부(이온원), 질량분리부, 검출부 및 데이터처리부로 이루어진다. 또한 질량분리부 등을 고진공으로 유지하기 위한 배기계를 갖춘다 (그림 1).

검체도입부 이온화부에 대한 검체도입법으로는 용액 검체 등을 실린지 펌프나 캐필러리팁 등을 이용하여 이온화부에 도입하는 직접 주입법 또는 액체나 고체 검체를 유리관 등에 채우고 이온화부의 전자선이나 반응이온 분위기의 가장 가까운 부근까지 도입하는 직접도입법 등이 있다. 또한 가스크로마토그래프법, 액체크로마토그래프법, 모세관전기영동 등의 분리분석법에 의해 분리한 각 성분을 연속적으로 이온화부에 도입하는 방법 등이 있다.

이온화부 질량분석계에 도입된 검체는 이온화부에서 이온화되어 플러스 또는 마이너스의 전하를 가지는 이온을 생성한다. 질량분석법에는 다양한 이온화법이 있으며 측정대상이 되는 검체의 극성이나 분자량 및 목적 등에 따라 최적의 이온화법을 선택하는 것이 중요하다. 대표적인 이온화법은 다음과 같다.

1) 전자이온화(Electron ionization : EI)법 기화한 검체분자 M이 열전자의 에너지(일반적으로는 70 eV)에 의해 이온화하고 분자이온 M+나 검체분자의 구조정보를 가진 조각이온을 생성하는 이온화법이다. 1000 이하의 저분자량으로 휘발성검체나 기체검체 등의 비극성분자를 이온화하는데 적합하다. 재현성이 높은 조각패턴을 가진 질량스펙트럼을 얻을 수 있기 때문에 라이브러리를 이용한 화합물의 동정 등에 쓴다.

2) 화학이온화(Chemical ionization : CI)법 기화한 검체분자가 이온화실에 도입한 메탄이나 이소부탄, 암모니아 등의 시약기체로부터 열전자 에너지에 의해 생성한 반응이온과의 이온분자반응에 의해 이온화하고 프로톤 부가분자 $[M + H]^+$ 나 탈프로톤분자 $[M - H]^-$ 또는 반응이온 부가분자 등이 생성된다. EI법에 비해 생성되는 이온의 내부에너지가 작기 때문에 조각화가 일어나기 어렵다.

3) 일렉트로스프레이 이온화 (Electro spray ionization : ESI)법 검체용액을 끝을 고전압으로 인가한 캐필러리를 통해 분무하면 전기를 띠는 안개 형태의 물방울이 생성된다. 또한 용매의 증발에 따른 물방울의 전하 밀도가 증대함에 따라 검체분자가 이온화하고 $[M + H]^+$ 나 $[M - H]^-$ 또는 알칼리 금

속이온 부가분자 등이 생성된다. 비교적 고극성 저분자부터 고분자량의 검체 이온화에 이용되며, $[M + nH]^n$ 나 $[M - nH]^+$ 등과 같은 다가 이온을 생성하기 쉬운 성질을 이용하여 펩티드나 단백질, 다당 등의 생체 고분자 측정에도 응용된다.

4) 대기압화학이온화 (Atmospheric pressure chemical ionization : APCI)법 검체용액을 가열 캐필러리를 통해 질소 기체에 의한 기화 및 분무를 실시하고 고전압 침전극에 의한 코로나방전을 일으키면 용매분자가 이온화한다. 이 용매이온과의 이온 분자 반응에 의해 검체분자가 이온화하고 $[M + H]^+$ 나 $[M - H]^-$ 또는 알칼리 금속 이온 부가분자 등이 생성된다. 분자량 1500 정도 이하의 비극성에서 고극성 화합물의 이온화에 적합하다.

5) 매트릭스지원레이저탈이온화 (Matrix assisted laser desorption/ionization : MALDI)법 검체와 a-시아노-4-히드록시신남산이나 시나핀산 등의 매트릭스를 혼합한 것에 펄스 레이저를 조사하면 매트릭스의 전자여기에 따라 검체분자가 순간적으로 기화 및 이온화된다. 이 때 매트릭스와 검체분자 사이에서 프로톤의 교류가 일어나고 $[M + H]^+$ 나 $[M - H]^-$ 또는 알칼리 금속이온 부가분자 등이 생성된다. 적절한 매트릭스를 선택하여 수 백의 저분자량부터 수십만의 고분자량까지의 화합물의 이온화가 가능하다. 측정에 필요한 검체량이 미량이기 때문에 펩티드나 단백질 등의 생체 유래 검체의 이온화에 이용된다.

6) 기타 이온화법 기타 이온화법으로 전계이온화 (Field ionization : FI)법, 전계탈리 (Field desorption : FD)법, 고속원자충격 (Fast atom bombardment : FAB)법, 이차이온질량분석 (Secondary ion mass spectrometry : SIMS)법, 대기압광이온화 (Atmospheric pressure photoionization : APPI)법 그리고 여기한 헬륨과의 충돌반응에 의한 이온화를 이용하여 개방된 공간에서 물질표면의 휘발성 성분을 직접 이온화할 수 있는 방법 등 다양한 이온화법이 개발되고 있다.

7) 검체도입법과 이온화법 각 이온화법은 검체도입법과 밀접한 관련이 있다. 기체크로마토그래프법 질량분석의 경우 캐필러리칼럼으로 분리한 기화성분을 직접 고진공의 이온화부에 도입하고 EI법이나 CI법 등으로 이온화한다. 액체크로마토그래프법 질량분석

의 경우 칼럼으로 분리한 액상 속의 검체성분을 대기압 하에서 분무하고 고진공 질량분리부로 이송하기 위한 인터페이스에서 ESI법이나 APCI법 등에 의해 이온화된다. 이 때 이용하는 이동상은 칼럼 분리와 이온화 양방에 적합한 조성이 되도록 고려할 필요가 있다. 또한 모세관전기영동 질량분석으로 이용되는 경우 일반적으로는 모세관 끝으로 영동액에 적당한 용액을 혼합하여 유량을 조정한다. 다음 ESI법 등에 의해 이온화한다.

질량분리부 질량분리부에서는 이온화부에서 생성한 이온이 m/z 값에 따라 분리된다. 그 결과 대상으로 하는 검체에서 유래하는 이온의 질량이나 상대 존재량을 측정할 수 있다. 질량분리부에는 다음과 같은 것이 있다.

1) 사중극형 분리부 (Quadrupole : Q) 사중극형 분리부에는 병행으로 배치된 4 개의 봉 모양의 전극에 고주파 교류전압과 전류전압이 이중으로 인가되어 있다. 이 공간에 진입한 이온은 그 m/z 값에 의해 진동하지만 어떤 특정 m/z 값을 가지는 이온만이 안정된 궤도로 통과된다. 인가전압을 변화시켜 m/z 값의 다른 이온이 분리부를 통과하여 질량스펙트럼이 얻어진다. 일반적으로 사중극형 분리부의 질량분해능은 낮지만 비교적 넓은 다이내믹 레인지를 가지며 장치가 간단하고 소형화가 가능하기 때문에 범용장치로서 정성 및 정량분석에 널리 이용된다.

2) 이온트랩형 분리부 (Ion trap : IT) 전장이나 자장을 단독 또는 조합하여 만든 공간에 이온을 가두는 장치를 나타낸다.

가) 폴이온트랩 (Paul ion trap) 사중극이온트랩 (QIT)와 동의어이다. 원리적으로는 사중극형 분리부와 동일하지만 봉 모양의 전극 대신에 고리 모양의 전극과 엔드캡 전극을 이용함으로써 이온을 안정적으로 트랩할 수 있다. 트랩된 이온은 고주파전압을 주사함으로써 m/z 값에 의해 검출부로 배출, 질량스펙트럼을 얻을 수 있다. 하나의 분리부로 다단계질량분석 (MS^n)이 가능하기 때문에 구조해석 등 정성분석에 범용된다. 쌍곡면을 가진 4 개의 전극을 이용하여 트랩용량을 증대시키고 감도나 다이내믹 레인지를 개선시킨 것을 선형이온트랩 (LIT)라고 한다.

나) 킹돈트랩 (Kingdon trap) 킹돈트랩형 분리부에서는 이온이 방추형전극의 주위를 회전하면서 트랩된다. m/z 값에 의해 진동하는 이온에 의해 유도된

이미지 전류를 검출하고, 얻어진 시간축에서의 파형 데이터를 푸리에 변환으로 주파수 해석하여 질량스펙트럼을 얻을 수 있다. 매우 높은 질량 분해능 및 질량진도를 얻을 수 있기 때문에 구조해석 등 정성분석에 이용된다.

다) 페닝이온트랩 (Penning ion trap) 푸리에 변환 이온 사이클로트론 공조형 (Fourier transform ion cyclotron resonance, FT-ICR) 분리부로 이용된다. 초전도자석에 의한 강력한 자장 B 속에 진입한 이온은 로렌츠 힘의 작용에 의해 사이클로트론운동을 한다. 이 때 각 주파수는 아래와 같은 일반식으로 나타낸다.

$$w = qB/m$$

여기에서 m 은 이온의 질량, q 는 이온의 전기량, B 는 자속밀도를 나타낸다. 이 주파수의 고주파 전장을 가하면 이온은 와권상의 궤도를 그린다. 이렇게 회전하는 이온군은 각각의 m/z 값에 따라 주기적으로 변화하는 전류를 검출전극으로 유도한다. 그러한 신호를 푸리에변환하고 주파수를 m/z 값으로 변환함으로써 질량스펙트럼을 얻을 수 있다. FT-ICR 분리부는 매우 높은 질량분해능과 질량진도를 가지며, 각종 프리커서이온 헤리법과 함께 상세한 구조연구 등에 이용된다.

3) 비행시간형 분리부 (Time of flight : TOF) 비행시간형 분리부에서 이온은 검출부에 도달할 때까지의 비행시간의 차에 의해 분리된다. 일정 전압V에 의해 가속된 질량 m 의 이온이 거리 L을 비행하여 검출기에 도달하는 시간 t 는 다음과 같은 일반식으로 나타낼 수 있다.

$$t = \sqrt{m/z} \times \frac{L}{\sqrt{2eV}}$$

비행시간 t 는 m/z 값의 평방근에 비례하고 질량이 작은 이온일수록 빨리 검출기에 도달한다. 전극을 늘어놓은 리플렉트론에 의해 이온을 반사시키는 리플렉터모드에서는 이온이 가진 운동에너지의 확산을 막고 비행거리를 배증함으로써 높은 질량분해능을 얻을 수 있다. 이론적으로 측정할 수 있는 질량범위에 제한이 없기 때문에 MALDI법 등과 함께 단백질 등의 고분

자성분의 분석에 사용되는 한편 높은 질량분해능을 가지고 있기 때문에 저분자화합물의 정성분석에도 널리 이용된다.

4) 자장섹터형 분리부 (Magnetic sector) 자장섹터형 분리부에 진입한 이온은 직교하는 자장의 로렌츠 힘에 의해 편향된다. 이 때 아래의 일반식에 따라 m/z 값이 다른 속도 V 의 이온은 다른 곡률 반경 r 로 자장 중을 비행한다.

$$r = \frac{mv}{qB}$$

이온이 통과하는 길에는 슬릿이 형성되어 있고 특정 m/z 값을 가진 이온만을 통과시킨다. 여기에서 자속 밀도 B 를 주사하여 m/z 값이 다른 이온이 차례로 슬릿을 통과, 검출기에 입사하면 질량스펙트럼을 얻을 수 있다. 일반적으로 전기장 섹터를 자기장 섹터에 결합한 이중수속형장치로 이용되며 높은 질량 분해능과 정량성을 겸비하기 때문에 정성 및 정량분석에 이용된다.

검출부 질량분리부를 통과한 이온은 일반적으로 검출부에서 전자를 방출시켜 전기신호로 기록된다. 검출부에는 다음과 같은 것이 있다. 한편 푸리에 변환형 장치에서는 분리부에서 운동하는 이온에 의해 유도되는 전류를 검출전극을 이용하여 기록한다.

1) 이차전자증배관 (Secondary electron multiplier : SEM) 다이노드라고 부르는 전극을 다단으로 배치한 구조를 가진다. 이온이 최초의 다이노드에 충돌하여 방출되는 이차전자는 잇따라 증폭된 후에 신호로 기록된다. 이 이차전자의 증배효과에 의해 미소한 이온 검출이 가능해진다.

2) 채널 전자증배관 (Channel electron multiplier : CEM) 파이프모양의 채널구조를 가지며 이온이 채널 내벽에 충돌하여 이차전자를 방출한다. 이차전자는 대향하는 내벽에 입사하고 그 과정을 반복함으로써 다단계 증폭이 이루어진다. SEM보다 간단하여 소형화가 가능하다.

3) 마이크로채널플레이트 (Micro channel plate : MCP) 미세한 CEM을 여러 개로 묶은 구조를 가진다. 수평면이 넓고 매우 얇게 작성할 수 있으며 이차전자의 시간적 분산이 작기 때문에 TOF형 장치의 검출부로 사용된다.

4) 페러데이컵 (Faraday cup : FC) 이온 검출부에

입사한 이온 전하를 받아 전류로 변환하는 단순한 검출기다. 방출되는 이차전자를 잡을 수 있도록 컵 모양의 구조를 하고 있다.

이중질량분석계

이중질량분석은 1 단계 질량분리부에서 프리커서이온을 선택하고 이온을 해리시켜 생성한 프로덕트이온을 2 단계 질량분리부로 분리하여 검출하는 방법이다. (1) 이온구조의 확인 또는 추정. (2) 특이적 및 고감도 분석에 이용된다. 이중질량분석은 프리커서이온의 선택, 이온의 해리 및 프로덕트이온의 분리를 각각 전단계의 질량분리부, 중간영역 및 후단의 질량분리부에서 실시하는 공간적 이중질량분석과 동일 질량분리부의 다른 시간구분으로 실시하는 시간적 이중질량분석으로 분류된다. 전자인 질량분석계로는 3연 4중극형, 4중극비행시간형, 비행시간 비행시간형 등이 있다. 후자인 질량분석계로는 이온트랩형이 있고 프리커서이온의 선택, 해리 및 프로덕트이온의 분리를 여러 번 반복함으로써 MS^n 이 가능하다.

프리커서이온의 해리법

1) 충돌유도해리(Collision-induced dissociation : CID) 가속된 이온과 중성의 충돌가스(He, Ar, N_2 등)와의 충돌에 의해 충돌에너지의 일부 또는 전부가 이온의 내부에너지로 변환되어 이온이 여기하여 해리한다.

2) 포스트 소스 분해(Post source decay : PSD) MALDI법에서 이온원으로 생성된 이온이 가속 영역을 나와 검출기에 도달할 때까지 이온 자신의 과잉 내부에너지 및 잔류가스와의 충돌에 의해 해리한다. 리플렉트론 비행시간형 질량분석계를 이용한 MS/MS 에 이용된다.

3) 기타 기타 해리법으로 전자포획해리(Electron capture dissociation), 전자이동해리(Electron transfer dissociation), 적외다광자흡수해리(Infrared multi-photon dissociation)나 표면유도해리(Surface-induced dissociation) 등이 있다.

주요 이중질량분석계의 구성

1) 3연4중극형(Triple quadrupole mass spectrometer : Q-q-Q) 4중극을 직렬로 3개 연결한 구성을 가지며, 첫 번째 4중극은 프리커서이온 선택에, 두 번째 4중극은 충돌실로서 이온 해리에, 세 번째 4중극은 프로덕트이온의 질량분리에 사용된다. 다양한 스캔양식이 가능하고 특히 정량분석에 범

용된다.

2) 4중극 비행시간형(Quadrupole time-of-flight mass spectrometer : Q-TOF) 3연4중극의 세 번째 사중극을 비행시간(TOF)으로 대신하는 구성을 가진다. 사중극으로 프리커서이온을 선택하고, 직교형 TOF에 의해 질량분리를 실시한다. 고감도, 고분해능측정이 가능하다.

3) 비행시간 비행시간형(Time-of-flight tome-of-flight mass spectrometer : TOF-TOF) 프리커서이온을 선택하는 비행시간형 분리부, 충돌실 및 프로덕트이온의 질량분리를 실시하는 비행시간형 분리부로 구성된다. MALDI-TOF-TOF로 이용된다.

4) 기타 두 개의 이중 수속형장치를 연결한 구성을 가진 4섹터형(Four-sector mass spectrometer)등이 있다. 또한 시간적 질량분리부를 가진 LIT-kingdon trap이나 QIT-TOF 등도 있다.

측정양식

질량분석

일반적인 질량분석 측정법에는 다음과 같은 양식이 있다. 각 측정양식을 통해 얻은 데이터에 대해 다음과 같은 개요를 기술한다.

1) 전이온모니터링(Total ion monitoring : TIM) 일반적으로는 폴스캔모드라고도 부른다. 선택한 m/z 값 범위의 이온을 모두 검출하여 기록하도록 질량분석계를 작동시키는 방법으로, 각 주사의 이온량 적산값을 전이온전류(Total ion current : TIC)라고 한다.

한편 액체크로마토그래피 질량분석이나 가스크로마토그래피 질량분석 등에서 취득한 질량스펙트럼으로부터 구한 전이온전류를 유지시간에 대해 플롯한 크로마토그램을 전이온전류 크로마토그램(Total ion current chromatogram : TICC)이라고 한다. 또한 특정 m/z 값에서 상대강도를 시간의 관수로 나타낸 크로마토그램을 추출이온 크로마토그램(Extracted ion chromatogram : EIC)이라고 한다.

2) 선택 이온 모니터링(Selected ion monitoring : SIM) 질량스펙트럼을 취득하는 대신에 특정 m/z 값을 가진 이온 신호량만을 연속적으로 기록하도록 질량분석계를 작동시키는 방법이다. 액체 크로마토그래피 질량분석이나 가스크로마토그래피 질량분석 등을 이용한 시료의 정량이나 고감도 검출을 실시하기 위

해 이용된다.

이중질량분석

이중질량분석 측정법에는 다음과 같은 양식이 있다. 각 측정양식을 통해 얻은 데이터에 대해 다음과 같이 개요를 기술한다.

1) 프로덕트 이온분석(Product ion analysis) 선택한 m/z 값의 프리커서이온에 의해 생성된 프로덕트이온을 검출하는 방법으로, 시료의 정성적인 정보를 얻을 수 있다.

2) 프리커서이온 스캔(Procuror ion scan) 해리에 의해 특정 m/z 값의 프로덕트이온을 생성하는 프리커서이온을 주사하는 측정법으로, 특정의 부분구조를 가진 시료의 특이적 검출에 이용된다.

3) 콘스탄트 뉴트랄 로스 스캔(Constant neutral loss scan) 해리에 의해 특정 질량의 감소(중성종의 제거)가 일어나는 프리커서이온을 주사하는 측정법으로, 특정 부분구조를 가진 시료의 특이적 검출에 이용된다.

4) 선택반응 모니터링(Selected reaction monitoring : SRM) 특정 m/z 값의 프리커서이온을 해리시켜 생성하는 특정 m/z 값의 프로덕트 이온을 검출하는 방법으로, 복잡한 매트릭스 중의 미량의 시료의 정량 검출에 이용된다. 선택이온 모니터링과 유사한 방법이지만, 프리커서이온으로부터 생성된 프로덕트이온 검출에 이용하면 특이성이 향상된다.

각종시험에 대한 적용

의약품분석에서 질량분석은 분자의 질량이나 구조정보에 근거한 특이적 검출법으로서 확인 및 순도의 시험 등에 이용된다.

장치의 최적화 질량분석에서 양호한 이온 피크의 형상, 감도, 질량 정확도 등을 얻기 위해서는 이온화법이나 질량범위에 따라 적당한 표준물질을 이용하여 사전에 장치의 각 구성유닛의 측정 파라미터를 최적화할 필요가 있다.

1) 튜닝(Tuning) 이온화부, 질량분리부, 검출기의 가스압, 온도, 전압값 등의 설정 파라미터를 조정하고, 검출되는 이온 피크의 형상, 감도, 상대강도를 최적화한다. 이온화부의 각종 파라미터는 생성하는 이온종, 질량분리부로 수송되는 이온종 및 상대강도에 영향을 미친다. 질량분리부와 관련된 파라미터는 피크 폭, 질량 정확도, 질량분해능, 감도 등에 영향을 미치고, 검출기의 파라미터는 신호강도 및 시스템 감

도에 영향을 미친다.

2) 캘리브레이션 (Calibration) 기지화합물(표준물질)의 질량을 기준으로 하여 질량분석계의 질량교정을 실시한다. 질량측정치의 재현성은 장치의 전기적 변동, 이온화부를 비롯한 각 구성 유닛의 표면 청정도 및 측정실 온도 등에 의해 영향을 받는다. 캘리브레이션 방법에는 외부 표준법과 내부 표준법이 있다. 질량교정점의 수는 질량분석계의 종류에 따라 다르다.

3) 질량분해능 (Mass resolving power) 근접한 두 개의 이온피크를 서로 분리하는 능력을 질량분해능이라고 한다. 질량분해능이 높을수록 작은 질량차의 피크를 분리하여 검출할 수 있다. 자장 섹터형 질량분석계의 경우 일반적으로 질량분해능 R은 질량 M과 $M+\Delta M$ 2개의 피크가 피크높이의 10% 높이에서 겹치는 경우 다음 식으로 계산할 수 있다.

$$R = M/\Delta M$$

사중극형 질량분석계나 비행시간형 질량분석계 등 자장섹터형 질량분석계 이외의 장치의 경우, 일반적으로 반값폭법에 의해 질량분해능을 구할 수 있다. 질량 m의 이온피크의 반값폭을 Δm 이라고 하면 질량분해능은 $R = m / \Delta m$ 에 의해 산출되며, 자장섹터형 질량분석계의 질량분해능과는 구별된다.

확인시험 질량분석에 의한 피검성분의 확인시험은 일반적으로 피검성분분자의 질량 확인에 의해 이루어진다. 미리 의약품 각 조에 규정된 표준용액 등을 이용하여 측정치가 의약품 각 조에 규정된 값의 범위 내에 있거나 규정된 이온이 검출되는 것을 확인한 다음 시험을 실시한다. 장치의 질량분해능 및 피검성분 분자의 질량에 따라 질량분석으로 구한 피검성분분자의 질량은 모노아이소토픽질량이나 분자량에 대응시킬 수 있다. 일반적으로 모노아이소토픽 피크에 의해 주동위체로만 이루어지는 분자의 질량을 구하지만 분자량이 크거나 분해능이 충분하지 않아 모노아이소토픽 피크를 확인할 수 없는 경우에는 피크의 가중평균 등으로부터 분자의 평균질량을 구한다. 단백질 등의 분자량이 큰 시료를 ESI/MS로 분석한 경우, 다수의 다가이온으로서 측정되므로 디콘볼루션 처리에 의해 평균질량을 구한다. 피검성분분자에서 생성된 특징적인 부분구조정보를 포함하는 프래그먼

트이온이나 프로덕트이온의 검출과 함께 사용할 수도 있다.

순도시험 질량분석에 의한 피검성분의 순도시험은 일반적으로 시료중의 혼재물의 한도에 대응하는 농도의 표준용액 등을 이용하여 크로마토그래피 등의 분리분석과 함께 진행된다. 시험용액 중의 특정 혼재물에서 생성되는 분자량 관련 이온 또는 특징적인 프래그먼트이온이나 프로덕트이온의 피크면적 또는 높이를 측정하고, 표준용액 중의 대상으로 하는 성분으로부터 생성되는 이온의 피크면적 또는 높이와 비교한다. 보다 정확한 값을 얻기 위해서는 측정대상성분의 안정동위체 표지화합물 등을 내표준물질로서 시험용액에 첨가하는 방법도 가능하다. 크로마토그래피 등과 함께 질량분석시험을 실시하는 경우에는 크로마토그래피에 따른 시스템 적합성을 구할 수 있다.

체분급법

체분급법은 체를 써서 가루 의약품의 입자경분포를 측정하는 방법으로 본질적으로는 2 차원의 크기를 평가하는 측정법이다. 이 방법으로 측정된 입자의 크기는 입자가 통과하는 최소의 체눈의 치수로 나타낸다.

이 방법은 입자경분포에 따른 분체 및 과립을 대상으로 한 분급법의 하나이다. 직포 체를 쓸 때는 체분급은 기본적으로는 입자를 체의 중간적인 입자경 치수 (예를 들면 폭)에 의한 분급이다. 기계적 체분급법은 입자의 대다수가 약 75 μm 이상일 때 가장 적합하다. 비교적 작은 입자는 무게가 가벼워 체분급 중에 입자가 상호 부착하거나 체에 부착하는 결과 당연히 체를 통과할 입자가 잔류하게 되며 부착력 및 응집력 등의 입자간력을 이겨내기에는 불충분하다. 이러한 물질에 대하여는 에어제트법 (air-jet sieving) 또는 소닉시프터법 (sonic sifting)과 같은 진동법이 더 적합하다. 체분급법은 측정법의 타당성이 확인되면 75 μm 보다 작은 중위경인 분체 및 과립에도 적용이 가능하다. 체분급법은 보통 비교적 큰 분체나 과립을 분급하기 위한 방법이다. 이 방법은 분체나 과립을 입자경만을 기초로 하여 분급하는 경우에 적절한 방법이며 대부분의 경우 건조 상태에서 실시한다.

이 방법의 문제점은 비교적 많은 검체량 (분체와 과립의 밀도 및 시험용 체의 지름에 따라 다르지만 보통 적어도 25 g 이상)이 필요하다는 것 및 체눈을 막을 수 있는 유상 또는 기타 부착성 분체와 과립의 경우에는 체분급이 어렵다는 것이다. 체눈으로부터의 입자의 통과는 종종 길이보다 최대 폭 또는 두께에 더 많이 의존하므로 이 방법은 기본적으로 입자경을 2 차원적으로 평가하는 것이 된다.

이 방법은 검체의 전체적인 입자경분포를 평가하는 것을 목적으로 하고 있다. 따라서 특정한 1 개 또는 2 개의 체를 통과하는 비율 또는 잔류하는 비율을 측정하는 것은 아니다.

각조 중에 따로 규정이 없는 한 건식 체분급법에서 기술되어있는 것과 같은 입자경분포를 평가한다. 체분급 종점에 도달하기 어려운 경우 (예를 들면 검체가 체를 쉽게 통과하지 않는 경우) 또는 보다 미세한 최소 체분급 범위 (< 75 μm)를 쓸 필요가 있는 경우에는 다른 입자경측정법의 이용을 충분히 고려해야 한다.

체분급은 검체가 흡습 또는 탈습하지 않는 조건에서 한다. 체분급을 할 때의 환경의 상대습도는 검체의 흡습 또는 탈습을 방지할 수 있도록 조절한다. 반대로 이러한 현상이 일어나지 않을 때는 체분급법은 일상 환경 습도에서 한다. 특수한 검체에 적용하는 특별한 조건에 대하여는 각조 중에 전부 상세히 기재해 둔다.

체분급법의 원리 : 시험용체는 평직으로 된 금속선의 망목으로 구성되어 있으며 망목 개구부는 거의 정방형으로 가정하고, 밀이 없는 원통형 용기의 아래 부분에 고정되어 있다. 기본적인 측정법은 1 개의 체 위에 체눈이 더 큰 체를 순차적으로 쌓아 두고 맨 위 단의 체 위에 검체 분체를 놓는다.

한 군의 체를 정해진 시간 진동하고 각 체 위에 잔류한 검체 질량을 정확하게 단다. 시험 결과는 각각의 체 지름 범위 내의 분체의 질량기준 백분율 (%)로 주어진다. 단일 의약품 분체의 입자경분포를 평가하기 위한 체분급법은 일반적으로 적어도 입자의 80%가 75 μm 이상인 경우에 이용된다. 체분급법으로 입자경분포를 측정할 때의 입자경 파라미터는 입자가 통과하는 가장 좁은 체눈이다.

조 작

시험용 체 이 시험에 쓰는 체는 각조에 따로 규정이 없는 한 표 1에 제시된 것을 쓴다.

체는 검체 중의 전체 입자경 범위를 커버할 수 있도록 선택한다. 체눈 면적의 $\sqrt{2}$ 급수를 가지는 한 군의 체를 쓰는 것이 좋다. 이들 체는 체눈이 가장 큰 것을 제일 상단, 가장 작은 것을 제일 하단이 되도록 조립한다. 시험용 체의 체눈의 표시에는 μm 또는 mm 를 쓴다 (주 : 메시 (mesh) 번호는 표 중에서 환산하는 경우에만 쓴다). 시험용 체는 스테인레스강체, 황동체 또는 기타 적절한 불활성 망으로 된 것을 쓴다.

ISO공칭체번호		USP 체번호	권장된 USP 체번호 (microns)	EP 체번호	대한민국 약전 체번호
주요치수	보조치수	호			
R 20/3	R 20	R 40/3			
11.20 mm	11.20 mm	11.20 mm		11200	
	10.00 mm				
		9.50 mm			
8.00 mm	9.00 mm				
	8.00 mm	8.00 mm			
	7.10 mm				
		6.70 mm			

ISO공칭체번호		USP 체번호	권장된 USP 체번호 (microns)		EP 체번호	대한민국 약전 체번호
주요치수	보조치수					
5.60 mm	6.30 mm					
	5.60 mm			5600	3.5	
	5.00 mm					
	4.75 mm				4	
4.00 mm	4.50 mm					
	4.00 mm	5	4000	4000	4.7	
	3.55 mm					
	3.35 mm	6			5.5	
2.80 mm	3.15 mm					
	2.80 mm	7	2800	2800	6.5	
	2.50 mm					
	2.36 mm	8			7.5	
2.00 mm	2.24 mm					
	2.00 mm	10	2000	2000	8.6	
	1.80 mm					
	1.70 mm	12			10	
1.40 mm	1.60 mm					
	1.40 mm	14	1400	1400	12	
	1.25 mm					
	1.18 mm	16			14	
1.00 mm	1.12 mm					
	1.00 mm	18	1000	1000	16	
	900 μm					
	850 μm	20			18	
	800 μm					
710 μm	710 μm	25	710	710	22	
	630 μm					
	600 μm	30			26	
	560 μm					
500 μm	500 μm	35	500	500	30	
	450 μm					
	425 μm	40			36	
	400 μm					
355 μm	355 μm	45	355	355	42	
	315 μm					
	300 μm	50			50	
	280 μm					
250 μm	250 μm	60	250	250	60	
	224 μm					
	212 μm	70			70	
	200 μm					
180 μm	180 μm	80	180	180	83	
	160 μm					
	150 μm	100			100	
	140 μm					
125 μm	125 μm	120	125	125	119	
	112 μm					
	106 μm	140			140	
	100 μm					
90 μm	90 μm	170	90	90	166	
	80 μm					
	75 μm	200			200	
	71 μm					
63 μm	63 μm	230	63	63	235	
	56 μm					
	53 μm	270			282	

ISO공칭체번호		USP 체번호	권장된 USP 체번호 (microns)		EP 체번호	대한민국 약전 체번호
주요치수	보조치수					
	50 μm					
45 μm	45 μm	325	45	45	330	
	40 μm					
	38 μm			38	391	

표 1 관계있는 범위에서의 표준체의 체눈의 길이

1) 시험용 체의 교정 ISO 3310-1²⁾에 따른다. 체는 사용 전에 현저히 찌그러지거나 파손되지 않았는지 또한 특히 망 면과 체 틀의 접합부에 대하여도 주의하여 검사한다. 체눈의 평균 크기와 크기의 변동을 평가하는 경우에는 눈으로 검사할 수도 있다. 또한 212 ~ 850 μm의 범위 안에 있는 시험용 체의 유효 체눈의 크기를 평가할 때는 표준유리구를 써도 된다. 각조 중에 따로 규정이 없는 한 체의 교정은 조정된 실온과 환경상대습도에서 한다.

2) 체의 세정 이상적으로는 시험용 체는 에어제트 또는 액류 중에서만 세정할 수 있다. 만약 검체가 체눈을 막았을 때는 최후 수단으로서 주의하여 부드럽게 솔질을 할 수 있다.

측정용 검체 특정한 물질에 대하여 각조 중에 검체의 질량이 규정되어 있지 않은 경우에는 검체의 겉보기밀도에 따라 25 ~ 100 g의 검체를 쓰고 지름 200 mm의 체를 쓴다. 지름 76 mm의 체를 쓰는 경우에는 검체량은 200 mm체일 때의 약 1 / 7로 한다. 정확하게 단 여러 질량의 검체 (예를 들면 25, 50, 100 g)를 체 진탕기로 같은 시간 시험적으로 체분급을 하여 이 검체에 대한 최적 질량을 결정한다. (주 : 만일 시험 결과가 25 g 과 50 g 검체에서 비슷하지만 100 g 검체는 체눈이 가장 작은 체를 통과하는 질량백분율이 25 g 및 50 g 보다 낮을 경우 100 g은 검체로서 너무 많다). 10 ~ 25 g의 검체 밖에는 쓸 수 없는 경우에는 동일한 체 리스트 (표 1)에 적합한 지름보다 작은 시험용 체를 대신 사용할 수 있지만 이 경우에는 종점을 다시 측정하여 바로 잡는다. 때에 따라서는 더 작은 질량 (예를 들면 5 g 미만)에 대하여 측정할 필요가 있을 때도 있다. 겉보기밀도가 작은 검체 또는 주로 지름이 아주 근사한 입자로 된 검체에 대하여는 체눈의 과도한 막힘을 방지하기 위하여 200 mm 체로는 검체의 질량이 5 g 미만 이어야 될 때도 있다. 특수한 체분급법의 타당성을 확인할 때는 체눈의 막힘을 주의한다.

검체가 습도 변화에 따라 심하게 흡습 또는 탈습하기 쉬울 때는 적당하게 습도를 조절한 환경에서 시험한다. 마찬가지로 대전하는 검체의 경우에는 이러한 대전이 분석에 영향을 주지 않는다는 것을 보증하기 위하여 주의 깊게 관찰한다. 이 영향을 최소화하기 위하여 경질무수규산 또는 산화알루미늄과 같은 대전방지제를 0.5 % 수준으로 첨가해도 된다. 위에 설명한 그 어느 영향도 제거할 수 없으면 이에 대신하는 다른 입자경측정법을 선택한다.

진탕법 서로 다른 메커니즘을 바탕으로 한 여러 진탕장치가 있으며 이들 모두가 체분급에 이용된다. 그러나 시험 중에 개개의 입자에 작용하는 힘의 종류 및 크기가 기종 간에 차이가 나 진탕법이 달라지면 체분급이나 중점의 결정에서 다른 결과가 나타난다. 기계적 진탕법 또는 전자진탕법 및 수직방향의 진동 또는 수평방향의 원운동을 병행할 수 있는 방법 또는 탭핑 (tapping) 또는 탭핑과 수평방향의 원운동을 병행하는 방법 등이 이용된다. 기류 중에서 입자의 비상을 이용하는 방법도 있다. 측정결과에는 사용한 진탕법과 진탕에 관계하는 파라미터(이들을 변화시킬 수 있는 경우에는)를 기재한다.

중점의 결정 체분급은 어느 체에 대하여도 체 위의 질량변화가 직전의 질량에 대하여 5 % (76 mm 체의 경우에는 10 %) 또는 0.1 g 이하가 될 때 종료한다. 정해진 바의 체 위의 잔류량이 전체 검체질량의 5 % 미만인 경우에는 중점은 그 체 위의 질량변화를 직전의 질량에 대하여 20 % 이하까지 끌어 올린다. 각조 중에 따로 규정이 없는 한 어느 한 체 위에 잔류한 검체량이 전체 검체질량의 50 % 를 넘는 경우에는 체분급을 반복한다. 이 체와 처음의 체 조합 중에서 이 체보다 큰 체눈을 가지는 체와의 중간에 있는 체, 즉 한 군의 체 조합으로부터 삭제된 ISO 시리즈의 체를 추가한다.

체분급법

기계적 진탕법(건식체분급법) 각각의 체만의 질량을 0.1 g 까지 단다. 질량을 정확히 단 검체를 최상단의 체 위에 놓고 뚜껑을 한다. 체 조합을 5 분간 진탕한다. 검체가 손실되지 않도록 체 조합으로부터 각 단의 체를 주의 깊게 분리한다. 체 망의 아래 면에 미분이 부착되어 있을 때에는 필요하면 연한 솔을 써서 조용히 체의 아래 면으로부터 제거하고 바로 아래 단의 체 위에 있는 검체에 합한다. 각 체의 질량을 다

시 달아 체 위의 검체질량을 측정한다. 같은 방법으로 받침접시내의 검체질량도 측정한다. 체를 다시 조합하여 다시 5 분간 진탕한다. 앞에 기술한 바와 같이 각 체를 분리하고 질량을 단다. 이 조작을 중점구역에 적합할 때까지 반복한다(중점 결정항 참조). 체분급을 종료한 다음 전 손실 량을 계산한다. 전 손실량은 처음 검체질량의 5 % 이하이다.

새 검체를 써서 체분급을 반복하지만 이 때는 앞에서 쓴 반복회수에 대응하는 합계시간을 1 회 체 분급시간으로 한다. 이 분급시간이 중점 결정을 위한 필요조건에 적합한 지를 확인한다. 하나의 검체에 대하여 이 중점의 타당성이 확인 되어 있는 경우에는 입자경분포가 정상적인 변동범위 내에 있으면 이다음의 체분급은 하나의 고정된 분급시간을 써도 된다.

그 어느 체 위에 잔류하는 입자가 단일 입자가 아니고 응집체이며 기계적 건식체분급법을 써도 양호한 재현성을 기대할 수 없는 경우에는 다른 입자경측정법을 쓴다.

기류 중 비산법(에어제트법 및 소닉시프터법) 기류를 사용하는 여러 가지 장치가 체 분급에 이용되고 있다. 한 번의 시간에 한 개의 체를 쓰는 시스템이 에어제트법이다. 이 방법은 건식체분급법에서 기술한 것과 같이 일반적인 체분급법을 쓰지만 전형적인 진탕 메커니즘 대신에 표준화된 에어제트를 쓴다. 이법으로 입자경분포를 얻기 위해서는 처음에 가장 작은 체눈의 체를 시작으로 개개의 체마다 일련의 분석을 할 필요가 있다. 에어제트법에서는 종종 보통의 건식분급법에 쓰이는 것보다 더 작은 체눈의 시험용체를 쓴다. 이 방법은 체 위 잔류분 또는 체 아래 잔류분만을 필요로 할 때에 보다 더 적절하다. 소닉시프터법에서는 굵은 체를 쓴다. 이 경우 검체는 정해진 바의 펄스 수(회/분)로 검체를 들어 올린 다음 다시 체의 망목에 오도록 수직방향으로 진동하는 공기 칼럼 내로 운반된다. 소닉시프터법을 쓸 때에는 검체량을 5 g까지 줄일 필요가 있다.

에어제트법 및 소닉시프터법은 기계적 체분급법으로는 의미 있는 분석 결과를 얻을 수 없는 분체 및 과립에서 유용하다. 이들 방법은 기류 중에 분체를 적절하게 분산 할 수 있는지 여부에 크게 따른다. 입자의 부착경향이 보다 강할 때나 특히 대전경향이 있는 검체일 때에는 체분급 범위의 하한 부근 (< 75 μ m)에서 이 방법은 양호한 분산성을 달성하기 어렵

다. 위와 같은 이유로 중점의 결정은 특히 중요하다. 또한 체 위의 검체가 단일 입자이며 응집체를 형성하지 않는다는 것을 확인하는 것이 매우 중요하다.

결과의 해석 개개의 체 위 및 받침접시에 잔류하는 검체의 질량에 더하여 시험기록에는 전체 검체질량, 전체 체분급시간, 정확한 체분급법 및 변수 파라미터에 관한 값을 기재한다. 시험결과는 누적질량기준분포로 변환하는 것이 편리하다. 또한 분포를 누적체하 질량 기준으로 하는 것이 바람직할 때에는 사용한 체 범위에 전 검체가 통과하는 체를 포함시킨다. 그 어느 시험체에 있어서 체분급 중에 검체의 응집체가 체 위에 잔류하고 있는 것이 확인된 경우에는 체분급법은 의미가 없다.

2) International Organization for standardization (ISO) Specification ISO 3310-1 ; Test sieves - Technical requirements and testing

탁도시험법

탁도시험법은 순도시험의 용해상태 시험에서 탁도(탁함의 정도)를 판정하는데 쓴다.

보통 의약품각조의 규격은 육안법을 통해 규정한다.

육안법

이 방법은 흰색(또는 연하게 착색한) 미립자를 이용해 탁함의 정도를 판정하는데 이용한다. 착색검체에서는 탁함 정도가 약하게 인식되는 경향이 있어 비교액도 동일하게 착색한 것을 사용하지 않으면 바르게 비교하기 어렵다.

탁도비교액 포마진유탁표준액 5 mL, 10 mL, 30 mL 및 50 mL를 각각 정확하게 취하여 물을 넣어 정확하게 100 mL로 하여 각각 탁도비교액 I, 탁도비교액 II, 탁도비교액 III 및 탁도비교액 IV로 한다. 쓸 때 흔들어서 섞는다. 탁도비교액 I, II, III 및 IV는 각각 3 NTU, 6 NTU, 18 NTU 및 30 NTU에 상당한다.

조작법 검액, 물 또는 검액의 조제에 쓴 용매 및 필요에 따라 새로 조제한 탁도비교액을 각각 안지름 15 ~ 25 mm의 무색투명한 바닥이 평평한 시험관에 액체층이 깊이 40 mm가 되도록 넣은 다음 산란광 안에서 검은색 배경을 써서 위에서부터 관찰하여 비교한다. 산란광의 밝기는 탁도비교액 I 이 물과, 탁도비교액 II 이 탁도비교액 I 과 쉽게 구별되도록 한다. 탁도비교액 측정은 탁함의 정도가 물이나 검액 조제에 쓴 용매와 차이가 없으면 쉽게 판단할 수 없으므로 투명성이 떨어지는 경우에만 실시한다.

판정 검액의 투명성이 물이나 검액 조제에 이용한 용매와 같거나 그 탁도가 탁도비교액 I 이하일 때 투명하다고 할 수 있다. 검액의 탁도가 탁도비교액 I 보다 높을 경우에는 다음과 같이 판정한다. 검액의 탁도가 탁도비교액 I 보다 높지만 탁도비교액 II 이하인 경우에는 「탁도비교액 II 이하」로 판정한다. 마찬가지로 검액의 탁도가 탁도비교액 II 보다 높지만 탁도비교액 III 이하인 경우에는 「탁도비교액 III 이하」로, 탁도비교액 III 보다 높지만 탁도비교액 IV 이하인 경우에는 「탁도비교액 IV 이하」로 판정한다. 탁도비교액 IV 이상인 경우에는 「탁도비교액 IV 이상」으로 판정한다.

시 액 포마진유탁표준액 : 포마진유탁원액 3 mL

를 정확하게 취하여 물을 넣어 정확하게 200 mL로 한다. 조제한 다음 24 시간 이내에 쓴다. 사용할 때 잘 흔들어 섞는다. 탁도는 60 NTU에 상당한다.

광전광도법

탁도는 탁해진 용액이나 현탁액의 서브미크론 수준의 광학밀도 불균일성에 입각하여 빛의 흡수와 산란을 기계적으로 측정하여 평가할 수 있다. 광전광도법은 육안법보다 객관적인 판별이 가능하다. 산란광이나 투과광 측정을 기초로 하여 탁도를 구할 수 있는데 시험법에는 측정방식과 광원 등을 규정하고 측정값을 비교할 때에는 같은 측정방식 및 광원을 써야 한다.

어떠한 경우에도 탁도와 농도의 직선관계는 최소한 4 농도에서 작성한 검량선으로 나타나야 한다. 착색 검체의 경우에는 색체에 의한 흡수가 입사광 및 산란광의 강도를 줄여 탁도가 낮게 계산되는 경향이 있기 때문에 주로 투과산란법을 쓴다.

투과광측정법 탁해진 용액에 빛을 쬐면 탁한 입자에 산란되어 투과광이 감소한다. 일정한 크기의 입자가 고르게 분산되어 있으면 작은 입자가 저농도로 포함될 때 탁도와 농도는 직선관계에 있다. 분광광도계 또는 광전광도계를 이용한 자외가시부흡광도측정법으로 탁도를 측정할 수 있다. 고농도 측정이 가능하지만 검체 착색의 영향을 받기 쉬우므로 색의 흡수에 의한 방해가 되도록 피하기 위해 보통 660 nm 부근의 파장으로 측정한다.

산란광측정법 탁한 액체를 관찰할 때 탁한 입자에 의한 빛의 굴절로 탁하게 보인다 (틴들현상). 탁한 액체에 들어간 빛은 투과하고 일부는 흡수되고 나머지는 현탁입자에 의해 산란된다. 산란광측정법에서는 탁도가 낮은 영역에서 검출기의 응답과 산란탁도단위(NTU)가 직선관계에 있는데 탁도가 높아지면 모든 입자가 입사광에 노출되지 않고 산란광은 검출기에 도달하기까지 방해를 받게 된다.

투과산란법 투과산란법에서는 산란광 측정과 동시에 투과광을 측정하여 산란광 양 / 투과광 양의 강도비로 탁도를 측정한다. 이 방법에서는 검체의 색에 따라 감소하는 입사광의 양을 보정할 수 있기 때문에 검체 착색의 영향을 받지 않는다. 적분구를 써서 투과산란법 측정을 하는 경우에는 특별히 적분구측정법이라고 부르는데 탁한 입자로 인해 생기는 산란광을 측정하는 동시에 전체 투과광 양을 측정하여 그

비율로 탁도를 구할 수 있다.

광전광도법의 규격 적용 광전광도법을 이용한 검액의 탁도는 필요에 따라 탁도비교액 I ~ IV와 물 또는 사용된 용매 등 탁도를 이미 알고 있는 표준용액을 써서 NTU 단위로 변환하여 의약품각조의 적부 판정에 쓸 수 있다. 자동교정이 가능한 장치에서는 탁도를 이미 알고 있는 표준용액으로 교정해 직접 NTU로 표시되는 측정값을 구한다. 구한 측정값을 규정된 규격값과 비교한다.

탁도측정법의 단위로는 NTU를 쓰는 경우가 많지만 NTU는 텅스텐램프를 이용해 $90 \pm 30^\circ$ 의 산란광을 입사광 강도에 대해 측정하는 기기를 쓴 경우의 단위이며, 860 nm의 적외선을 광원으로 하여 $90 \pm 2.5^\circ$ 의 산란광을 입사광 강도에 대해 측정하는 기기일 경우에는 FNU를 단위로 쓴다. 값이 작은 영역 (40 NTU 까지)에서는 NTU와 등가이다. 또한 포마진 농도 단위로 정제수 1 L에 포마진 1 mg을 분산한 것을 1 도로 하는 FTU도 쓴다.

「대한민국약전」 일반정보 신설(안) - 의견수렴용

일반정보에 수재되는 참고정보로서 분체유동성 외 8개 일반정보를 신설하고자 그 초안을 작성하였으며 이에 대하여 많은 의견을 수렴하고자 한다.

분체유동성

서론

분체 유동성을 판단하는 대표적인 4가지 시험법으로 (1) 안식각, (2) 압축지수 또는 하우스너 비, (3) 구멍 (orifice)을 통과하는 유출속도, 그리고 (4) 전단 셀 (shear cell) 측정법을 들 수 있다. 또한 이들 각각의 시험방법을 변형시킨 다양한 측정법들이 존재한다. 이러한 기본 시험법들과 이들은 변형한 다양한 시험법 수를 고려할 때, 가능한 경우, 시험법을 표준화하는 것이 유리한 측면이 있다. 이러한 인식하에 분체 유동성을 판별하기 위해 가장 일반적으로 사용하는 시험법들을 아래에서 소개한다. 각 측정법을 실시할 때 고려해야 할 주요 시험 사항들을 제시하고 동시에 측정법 표준화를 위한 권고사항을 담고자 한다. 일반적으로 분말 유동성을 측정하는 시험법은 실용성, 유용성, 재현성과 민감성을 갖추어야 하며 의미있는 결과를 도출할 수 있어야 한다. 제약산업에서 다루어지는 다양한 분체들의 유동성 특성을 특정한 한 가지 실험법으로 합당하게 그리고 완전하게 규명한다는 것은 불가능하다는 사실은 계속 언급되고 있다. 그러므로 의약품 과학자가 요구하는 분체 유동성과 연관된 다양한 측면을 규명하기 위해서는 여러 가지 표준시험법들을 같이 사용하는 것이 합리적인 전략일 것이다.

안식각

안식각은 여러 과학 분야에서 고체 유동성을 규명하는데 활용되어져 왔다. 안식각은 입자간 마찰 또는 입자들 사이의 이동에 대한 저항성과 연관된 특성이 다. 안식각 측정 결과는 사용한 시험방법에 매우 크게 의존한다.

시험 도중 원추형의 더미가 형성될 때 분체 물질들의 분리, 분체 간의 유착 또는 통기 등으로 인하여 애로 사항이 발생하기도 한다. 이러한 애로 사항에도 불구하고, 안식각 측정법은 제약산업에서 지속적으로 활용되어지고 있으며, 의약품 생산 시 발생할 수 있는 문제점을 예측하는데 안식각 측정법이 지니는 가치를 증명하는 다수의 문헌 보고들이 이루어지고 있다.

안식각은 아래에서 소개하는 다양한 방법들을 통해 쌓아진 원추형의 분체 더미의 수평 평면에 대한 각도를 나타낸다.

안식각 측정을 위한 기본 방법

문헌에서는 안식각 측정을 위한 다양한 방법들이 소개되어져 있다. 정적 안식각을 측정하는 가장 공통적인 방법은 다음 두 가지 주요한 실험변수에 기반하여 분류된다.

- 1) 분체가 통과하는 깔대기 (funnel)의 높이는 바닥면에 대해 고정시키거나 또는 분체 더미가 쌓아질 때 변동할 수 있다.
- 2) 분체 더미가 형성되는 바닥면의 직경을 고정하거나 또는 분체로 구성된 원추형의 더미가 쌓아질 때 원추 직경을 조절할 수 있다.

안식각 측정 방법의 변경

위에서 언급한 방법 이외에도 의약품 관련 문헌에서는 아래와 같은 다양한 변형법을 제시하고 있다.

- 1) 배출 안식각 (drained angle of repose)을 측정하기 위하여 우선 일정한 크기를 지닌 실린더 용기에 과량의 분체를 넣고 용기의 바닥면에 존재하는 구멍을 통하여 분체를 배출시킨다. 구멍을 제외한 바닥면과 용기 기벽 사이에 원추형의 분체 더미가 형성됨에 따라 배출안식각을 측정할 수 있다.
- 2) 동적 안식각은 한쪽 끝에 투명하고 편평한 덮개를 가진 원통에 분체를 채우고 정해진 속도로 회전하

여 측정한다. 동적 안식각은 흐르는 분체에 의해 생기는 수평면에 대한 각도이다. 운동 마찰의 내각은 분체 최상층을 미끄러지는 입자와 드럼과 같이 회전하는 입자를 분리하는 면이다.

유동성의 일반적인 척도로서의 안식각

비록 안식각에 근거하여 분체 유동성을 정성적으로 설명할 때 약간의 차이가 존재할 수 있지만, 의약품 관련 문헌들을 고찰하여 볼 때, 안식각을 이용해 분체의 유동성을 기술하는 방법은 대체로 아래 표1에 나온 바대로 Carr 분류체계를 따른다. 안식각이 낮으면 낮을수록 분체의 유동성은 증가하는데 일반적으로 40° 이하가 선호된다. 하지만 40° ~ 50° 정도의 안식각을 보여주는 분체를 사용하여 의약품 제조공정을 성공적으로 수행한 예들도 문헌에서 볼 수 있다. 분체의 안식각이 50° 를 초과할 경우 통상적으로 제조 공정에 부적합하다.

표 1. 분체의 유동특성과 이에 대응하는 안식각

유동성	안식각 (°)	가교방지대책
매우 양호	25 - 30	
양호	31 - 35	
조금 양호	36 - 40	불필요
보통	41 - 45	한계점 가교가 있음
조금 불량	46 - 55	교반과 진동이 필요
불량	56 - 65	
매우 불량	>66	

안식각 측정법 고려사항

안식각은 분체의 고유한 성상이 아니라 원추형의 더미를 형성하는데 이용한 시험법에 따라 큰 영향을 받는다. 안식각을 측정할 때에는 아래의 주요 사항을 고려해야 한다.

- 1) 원추형 분체 더미의 피크는 그 위에 떨어지는 분체의 충격에 의해 찌그러질 수 있다. 그러므로 원추형 분체 더미를 주의하여 쌓음으로서, 충격에 의한 분체 더미 피크의 찌그러짐을 최소화할 수 있다.
- 2) 원추형 분체 더미가 형성되는 바닥면의 성상(예, 디자인)이 안식각에 영향을 미친다. 그러므로 바닥면에 분체 층을 먼저 형성시킨 후(이러한 분체 층을 공통기저, 즉 common base라 부름) 여기 위에 분체 더미가 형성되도록 해주는 설계를 지닌 바닥면을 사용하는 것이 좋을 것이다.

안식각 측정을 위한 추천 절차

분말층을 쌓을 수 있는 가장자리를 가진 고정된 바닥면에 안식각이 형성되게 한다. 바닥면은 진동이 없어야 한다. 대칭성 원추형 분말 더미를 쌓기 위해 깔대기의 높이를 주의하여 변화시킨다. 이 때 깔대기를 움직일 때 진동이 생기지 않도록 주의한다. 낙하하는 분체가 형성되는 분체 더미의 피크에 미치는 충격을 최소화시키기 위해 깔때기 높이를 분체 더미 상부 끝으로부터 2-4 cm 떨어진 곳에 위치하게끔 한다. 만약 분체 원추형 더미가 성공적으로 대칭성을 나타내지 않거나 또는 재현성있게 형성되지 않는다면 이 방법은 적절하지 않다. 분체 원추형 더미 높이를 측정하여 아래 공식을 이용해 안식각을 결정한다.

$$\tan \alpha = \text{높이} / (0.5 \times \text{밑면직경})$$

압축지수 및 하우스너 비

최근 들어 압축지수 및 하우스너 비는 분체의 유동성을 예측할 수 있는 간단하며 신속하고 또 대중적인 방법으로 인식되고 있다. 압축지수는 물질의 부피밀도, 크기 및 형상, 표면적, 수분함량, 그리고 응집력 등에 대한 정보를 간접적으로 얻을 수 있는 지표로 제시되고 있다. 왜냐하면 상기에 언급한 모든 요인들이 압축지수에 영향을 미치기 때문이다. 압축지수와 하우스너 비는 분체의 분말용적 (bulk volume)과 탭용적 (tapped volume)을 측정하여 구한다.

압축지수 및 하우스너 비 측정 방법

압축지수 및 하우스너 비는 다양한 방법을 통하여 측정할 수 있지만, 기본적으로 겉보기용적 (V_0) 및 최종 탭용적 (V_f , 탭충전을 계속 실시하더라도 더 이상 변화하지 않는 용적)을 측정한다. 압축지수 및 하우스너 비는 아래처럼 계산한다.

$$\text{압축지수} = (V_0 - V_f) / V_0 \times 100$$

$$\text{하우스너비} = V_0 / V_f$$

또는, 압축지수 및 하우스너 비는 아래 식처럼 겉보기밀도 (ρ_{bulk}) 및 탭밀도 (ρ_{tapped})를 측정하여 계산한다:

$$\text{압축지수} = (\rho_{\text{tapped}} - \rho_{\text{bulk}}) / \rho_{\text{bulk}} \times 100$$

$$\text{하우스너비} = \rho_{\text{tapped}} / \rho_{\text{bulk}}$$

또 다른 방법으로, 탭충전 도중 발생하는 용적변화 관측 대신 또는 용적 변화 관측과 함께 압밀 속도를 측정할 경우도 있다.

표 2는 압축지수와 하우스너 비를 근거로 한 분말 유동성 척도를 나타낸다.

표2. 유동성 척도

압축지수 (%)	유동성	하우스너 비
≤ 10	매우 양호	1.00 ~ 1.11
11 ~ 15	양호	1.12 ~ 1.18
16 ~ 20	조금 양호	1.19 ~ 1.25
21 ~ 25	보통	1.26 ~ 1.34
26 ~ 31	조금 불량	1.35 ~ 1.45
32 ~ 37	불량	1.46 ~ 1.59
> 38	매우 불량	> 1.60

압축지수 및 하우스너 비 측정법 고려사항

압축지수 및 하우스너 비는 분체의 고유한 성질이 아니라 실험 방법에 많이 좌우된다. 문헌에서는 겉보기 용적 (V_0), 최종 탭용적 (V_f), 겉보기밀도 (ρ_{bulk}) 그리고 탭밀도 (ρ_{tapped})를 측정할 때 다음과 같은 주요 사항들에 대한 토의를 다루고 있다.

- 1) 실린더의 직경
- 2) 탭밀도 측정하기 위한 탭충전 횟수
- 3) 시험에 사용된 검체의 중량
- 4) 탭충전 중 검체의 회전

압축지수와 하우스너 비 측정을 위한 권장 절차

250 mL 용적을 지닌 실린더와 100 g의 검체를 사용한다. 보다 적은 용적을 지닌 실린더와 저용량의 검체를 사용할 수 있지만, 이 경우 결과와 함께 변경 사항들을 설명하도록 한다. 보통 3번 측정 후 평균값을 사용하도록 추천한다.

구멍 유출 (Flow through an orifice)

물질 유동속도는 많은 요인들에 의해 영향을 받는데, 어떤 요인들은 입자와 연관되어 있으며 일부는 공정과 연계되어 있다. 분체가 구멍을 통과하는 유출속도를 모니터링하는 것이 좀 더 나은 분체 유동성 측정법으로 제시되고 있다. 용기에 있는 분체가 구멍을 통해 다 빠져 나감에 따라 발생하는 유출속도 변화 역시 관측할 수 있다. 구멍 직경, 분체 입자 크기 및 밀도 등을 유출속도와 연계시킨 경험적인 공식들이 존재한다. 하지만 구멍 유출속도 측정법은 자유롭

게 연속적으로 흐르는 특징을 지닌 분체를 대상으로 실시할 때 유용하다.

구멍을 통과하는 유출속도는 일반적으로 어느 일정한 용기 (예: 실린더, 깔대기, 호퍼)로부터 흐르는 시간당 질량 값으로 측정한다. 유출속도는 개별적 증가 형태 (특정 시간 동안 유출되는 분체 질량 또는 특정 질량의 분체가 유출되는데 소요되는 시간)로 또는 연속적으로 시간 변화에 따른 유출된 질량 변화 등으로 표현할 수 있다.

구멍 유출속도 측정 방법

문헌에는 다양한 방법들이 제시되어져 있다. 하지만 구멍 유출속도를 측정하는 가장 일반적인 방법은 아래 3가지 중요한 실험변수에 기반하여 분류할 수 있다.

- (1) 분체를 담기 위해 사용된 용기의 종류 : 일반적으로 사용되는 용기는 생산공정에 사용되는 실린더, 깔대기, 그리고 호퍼이다.
- (2) 구멍의 크기 및 형상 : 구멍 직경과 형상은 분체의 유출속도에 결정적인 영향을 미친다.
- (3) 분체 유출속도를 측정하는 방법 : 유출속도는 기록 장치 (스트립 차트 레코더, 컴퓨터)가 연결된 전자 저울을 사용하여 연속적으로 측정할 수 있다. 유출속도는 또한 비연속적으로 개별적인 방식으로 측정할 수도 있다. 예를 들면 100 g의 분체가 구멍을 통과하는데 걸리는 시간, 또는 10초 동안 구멍을 통과하는 분체의 질량 등으로 유출속도를 나타낸다.

구멍 유출속도 측정방법의 변경

유출속도는 용량 또는 용적 기준으로 표현한다. 이 두 가지 방법 중 질량 유출속도는 상대적으로 좀 더 편하지만, 고밀도 분체에 대해 편향된 결과가 나올 수 있다. 다이 충전 공간이 용적으로 표현되므로 용적 유출속도가 더 선호될 수도 있다. 용기로부터 시작되는 분체의 유동성을 용이하게 하기 위해 진동기를 때때로 부착하기도 한다. 하지만 이런 경우 결과 해석이 복잡해지기도 한다. 이동 가능한 구멍 장치는 로터리 프레스 상황을 더욱 잘 시뮬레이션하기 위해 이동하는 구멍 장치가 제시된 바도 있다. 분체가 흐를 수 있는 구멍의 최소 직경도 확인되어야 한다.

구멍 유출속도를 통한 분체 유동성 판단 척도

구멍 유출속도는 사용하는 측정방법에 큰 영향을 받는다. 그러므로 구멍 유출속에 근거하여 분체의 유동성을 판단하는 일반적인 척도는 존재하지 않는다. 문

현에 발표된 결과들을 서로 비교하는 것은 타당성이 결여되어 있다.

구멍 유출속도 측정시 고려사항

구멍 유출속도는 분체의 고유한 성질이 아니라 측정 방법에 따라 매우 큰 영향을 받는다. 문헌에 보고된 주요 고려사항에는 다음과 같은 것들이 있다.

- 1) 구멍의 직경 및 형상
- 2) 용기 재료의 유형 (금속, 유리, 플라스틱)
- 3) 분체 베드의 직경 및 높이

구멍 유출속도 측정을 위한 추천 절차

어느 정도의 유동성을 지닌 분체만이 구멍 유출속도 측정의 대상이 될 수 있다. 응집력 큰 분체에는 사용하지 못한다. 분체 베드의 높이 (분체의 정수 부분)가 구멍 직경보다 훨씬 크다면, 유출속도는 분체 정수 부분에 거의 의존하지 않는다.

실린더 재질은 분체 유동성에 거의 영향을 미치지 않으므로 실린더를 용기로 사용하는 것이 좋다.

분체컬럼의 높이가 컬럼 직경 2배보다 작을 경우 분체의 유출속도는 증가한다. 구멍은 원형이어야 하고 실린더는 진동에 노출되어서는 안된다. 일반적인 실린더 규격에 대한 지침은 다음과 같다: 가이드라인을 따라야 한다.

- 1) 개구부 (opening)의 직경은 입자 직경의 6배보다 커야 한다.
- 2) 실린더 직경은 개구부 직경의 2배보다 커야 한다.

용기로 호퍼를 사용하는 것은 제조공정 상황을 대변하기에 적합할 수 있다. 깔대기, 특히 가늘고 긴 자루가 있는 깔대기를 용기로 사용하는 것은 바람직하지 않다. 왜냐하면 자루의 크기 및 길이, 그리고 자루와 분체간의 마찰이 유출속도에 영향을 끼치기 때문이다. 끝을 자른 원뿔대 (truncated cone) 사용은 적합할 수 있지만, 분체 유동성은 분체-벽간 마찰계수에 영향 받으므로 합당한 재질로 만들어졌는가를 고려하는 것이 중요하다.

실린더에 있는 구멍을 열기 위해서는 편평한 면을 지닌 판(plate)을 사용한다. 이때 다양한 구멍 직경을 지닌 판을 준비하여 시험시 유연성을 제공하고 또한 다양한 분체들의 유동성을 조사할 있도록 한다. 앞서 언급하였듯이 유출속도 측정은 이산형으로, 또는 연속형으로 실시할 수 있다. 전자 저울을 사용하여 유출속도를 시간의 변화에 따라 연속적으로 측정

할 수 있는데 이 방법은 순간적인 유출속도 변화를 탐지하는데 더욱 더 효과적이다.

전단셀법

전단셀법은 의약재료 연구에 광범위하게 이용되어 왔다. 이러한 방법으로부터, 전단력-전단변형 관계를 나타내주는 항복계적 (yield loci), 내부마찰각, 일축 항복강도, 인장강도, 흐름인자 및 다른 유동성 지수 등과 같은 파생 지수들을 얻을 수 있다.

실험적인 지수들을 보다 정확히 조절할 수 있기 때문에 유동성은 압밀량, 압밀시간 및 다른 환경 조건에 대한 함수로 결정되기도 한다. 이 방법은 주요 호퍼 및 빈 (bin) 지수를 결정하는 데에도 이용한다.

전단셀 측정 방법

전단셀을 이용한 측정 방법은 실험적으로 조절이 가능하다는 장점이 있지만, 측정시 시간이 많이 걸리고 상당한 양의 재료 및 숙련된 인력이 필요하다는 단점을 갖고 있다.

- 1) 실린더형 전단셀 : 수평방향으로 분리되며, 하부 고정부분과 전단셀 링의 상부 이동부분 간에 전단면이 있다. 전단셀에 분체 베드를 충전한 후 상부 링을 움직여 분체 베드를 전단시키는 힘을 측정한다.
- 2) 환상형 (annular) 전단셀 : 실린더형에 비해 재료가 적게 든다는 장점이 있지만, 디자인 때문에 분체 베드가 균일하게 전단되지 않는다 (예를 들어, 환외부 물질이 환 내부 물질보다 더 많이 전단됨)는 단점이 있다.
- 3) 판형 (plate) 전단셀 : 거친 표면을 가진 하부 고정부분과 상부 이동부분간의 얇은 분체 샌드위치로 구성된다.

전단셀 측정 추천 방법

현존하는 많은 전단셀 구성 및 테스트는 풍부한 자료를 제공하고 분체 유동성을 규명시 효율적으로 이용되어 왔다. 이는 또한 호퍼나 빈과 같은 기기 설계시에도 도움이 된다. 별다른 추천 방법은 없고, 다만 전단셀 방법을 이용한 분체 유동성 결과에 사용기기 및 방법에 대한 기술이 포함되어 있어야 한다.

미생물의 특성분석, 동정 및 균주 분류

서론

원료의약품, 부형제(excipient), 제약용수, 제조환경, 중간물질 및 완제의약품에서 미생물이 발견되는 경우 해당 미생물의 특성을 분석해야 한다. 이러한 작업은 경우에 따라 동정(identification) 및 균주분류(strain typing) 등이 포함될 수 있다.[참고: 이 장의 말미에는 “용어 해설”이 수록되어 있다.] 미생물의 특성분석 작업에는 통상적으로 집락형태, 세포모양(막대 모양, 구균, 세포균, 포자형성 방식 등), 그람 염색(Gram reaction) 또는 그 밖의 분별염색 기법, 그리고 진단 가능한 몇몇 핵심적인 생화학적 반응(예: 산화효소, 카탈라아제, 혈장응고효소 활성 등)의 파악이 포함될 수 있다. 이러한 수준의 미생물 특성분석은 비무균의약품의 제조 및 일부 무균제품의 제조환경에서 다양한 위해평가 목적을 위해 사용하기에 충분하다.

미생물에 대한 더욱 명확한 동정을 위해 속(genus) 및 종(species) 수준의 동정 작업이 이루어지고 이보다 높은 수준에서는 균주 수준의 동정 작업이 수행될 수 있는데, 이러한 작업은 미생물의 기원(origin)을 조사하는 데 유용할 수 있다. 동정 작업은 특히 미생물이 비정형적으로 빠르게 회수되거나 그 수가 특정 제품범주에 대한 권장수준을 초과하는 경우에 흔하게 사용된다. 또한 미생물 동정은 무균공정에서 유용하게 활용될 수 있으며, 멸균시험에서 양성 결과가 발생하거나 실패한 무균공정 모의시험에서 회수한 오염원을 평가할 때(배지충진시험) 필요하다.

미생물 동정 시스템은 다양한 분석 방법론에 기반을 두며, 특정 방법에 내재하는 한계 및/또는 데이터베이스상의 한계가 존재할 수 있다. 동정은 미생물의 특성(유전형 및/또는 표현형)과 표준균주(type strain) 등의 표준(기준)미생물을 매칭함으로써 수행된다. 어떤 미생물이 데이터베이스에 포함되어 있지 않다면 동정되지 않을 것이다. 따라서 제조업체는 사용하고자 하는 동정 시스템의 데이터베이스 폭 및 필요에 따른 적용가능성을 검토해야 한다.

사용자는 미생물 동정 시스템 중 어떤 시스템이 자신의 요구사항에 가장 효과적으로 적용할 수 있는지를 고려해야 한다. 이러한 한계 및 요구되는 동정 수

준(종, 속, 균주 등)을 염두에 둔 채 사용자는 통상적인 미생물 동정 시험에서 사용해야 할 적절한 기술도 선택해야 한다.

순수배양 미생물의 분리

동정 작업의 첫 번째 단계는 분석을 위해 순수배양(pure culture) 미생물을 분리하는 것이다. 일반적으로 이 단계에서는 순수배양 미생물을 생성하는 집락을 확보하기 위한 목적으로, 적절하고 일반적인 미생물 고체배지에서 대상 집락을 사분역 패턴으로 연속적으로 선상도말(streaking) 하는 작업이 수반된다. 또한 이 기법은 계속되는 동정 절차를 위한 표현형 발현 및 충분한 접종균 증식을 가능케 한다.

분석자는 미생물의 표현형 발현(세포의 크기와 형태, 포자형성, 세포조성, 항원성, 생화학적 활성, 항균제 감수성 등)이 분리 미생물의 근원, 배지의 선정 및 증식조건의 영향을 받을 수 있음을 인식해야 한다 ([표 1] 참조).

표 1 미생물 분류에서 사용되는 표현형적 특성

범주	특성
배양	집락형태, 집락의 색깔과 모양 및 크기, 색소 생성
형태학적	세포형태, 세포의 크기와 모양, 편모 유형, 저장물질(reserve material), 그람 염색, 포자 및 항산성 염색, 포자형성 방식
생리학적	산소 내성, pH 범위, 최적 온도 및 범위, 염분 내성
생화학적	탄소 이용, 탄수화물 산화 또는 발효, 효소 패턴
억제	담즙산염 내성, 항생제 감수성, 염료 내성
혈청학적	응집, 형광항체
화학분류학적	지방산 프로파일, 미생물독소, 전체 세포 조성
생태학적	미생물의 근원

따라서 동정을 위해 준비된 배지 및 계대배양(subculture)의 수는 표현형 동정 방식의 결과에 영향을 미칠 수 있다.

반면 미생물의 유전형은 일반적으로 보존이 잘 되며 배양조건의 영향을 받지 않는다. 따라서 순수한 단클론 집락의 분리가 보장되면 가장 최근의 증식배지(growth media) 또는 분리 미생물의 생존력에 신경 쓸 필요 없이 미생물을 분석할 수 있다. [표 2]에서

는 파악 가능한 유전형적 특성을 열거하고 있다.

표 2 미생물 분류에서 사용될 수 있는 유전형적/계통 분류학적 특성

범주	특성
유전형적	DNA 염기비율(G + C 함량), 제한 절편 패턴, DNA 탐침(DNA Probe)
계통발생학적	DNA-DNA 혼성화, 16S 및 23S rRNA 염기서열

버지의 세균분류학 편람(Bergey's Manual)¹⁾에 기술되어 있는 세균분류는 유전자 물질의 비교 분석을 통해 이루어진다. 미지의 미생물이 지닌 DNA와 기지의 미생물이 지닌 DNA를 비교할 때 근친도(relatedness)를 측정할 수 있다. 유전형 동정 방식([표 2])은 DNA 혼성화(hybridization), 제한 절편 패턴(restriction fragment pattern) 비교 및/또는 DNA 탐침(DNA probe)을 통해 이루어진다.

예컨대 근친도가 70 %를 초과하는 DNA-DNA 혼성화는 해당 미생물들이 같은 종임을 가리킨다. 계통발생학적 분석([표 2])은 일반적으로 세균의 16S 리보솜 RNA 유전자 또는 진균의 23S 리보솜 RNA 유전자 부분의 염기서열을 비교함으로써 실시된다. 중합효소연쇄반응(PCR)은 이들 유전자를 증폭하는데 사용되며, 이후 전기영동법 또는 다이디옥시 연쇄종료법(dideoxy chain termination)을 통해 증폭 영역을 분리하고 염기서열을 분석한다. 비교 작업은 검증된 상용 데이터베이스 또는 공개 데이터베이스를 사용하여 수행할 수 있다.[주의: 공개 데이터베이스는 검증되지 않은 것일 수 있다.]

일차 선별 및 특성분석

원료의약품, 제조용수, 제조환경, 중간물질 및 완제의약품에서 추출한 시료로부터 공정서상의 배지를 통해 분리된 미생물들은 생리학적 스트레스를 받을 수 있다. 해당 미생물들은 유해한 환경조건에서의 생존에 적합한 대사상태에서 영양학적으로 훨씬 풍부하고 최적의 배양온도가 유지되는 배양조건으로 이행하게 된다.

동정 작업을 준비하는 과정에서는 일차적인 분리배지에서 확보된 각각의 대표 집락에 대한 선상도말을 실시하여 위에서 설명한 바와 같이 단클론 집락을 고체배지로 분리하게 된다. 첫 번째 단계는 분리된 세

균의 그람 염색, 세균 모양, 그리고 일부 경우에는 진단학적 생화학 반응을 측정하는 것이다. 이는 다수의 표현형 동정 방식에서 매우 중요한 단계이다. 분리된 미생물에 잘못된 특성이 부여되는 경우, 후속적인 시험에서 잘못된 미생물 동정 키를 사용하게 됨으로써 부정확한 결과가 도출될 수 있다. 지금부터는 통상적으로 사용되는 몇 가지 예비적 선별 시험에 대해 설명한다.

1) 그람 염색

그람 염색법은 크리스털 바이올렛(일차염료)처리, 아이오딘(매염제)처리, 알코올 또는 알코올-아세톤(탈색제)처리, 사프란닌(대조염료)처리 등 4 단계로 구성되어 있다. 3 단계 염색법에서는 탈색 및 대조염색 단계가 통합된다. 최적의 조건에서는 그람 양성 미생물이 크리스털 바이올렛 염료를 보유하여 블루 바이올렛 색상을 띠게 된다. 반면 그람 음성 미생물은 크리스털 바이올렛 염료를 상실하기 때문에 대조염료인 사프란닌만을 보유하여 적색을 띠게 된다. 일부 세균은 그람 가변성(Gram-variable)을 지니고 있다. 이러한 방식이 지닌 통상적인 단점은 열 고정(heat fixation)으로 인해 그람 양성 세포가 그람 음성 세포로 염색될 수 있으며, 오래된 집락의 경우에는 그람 가변성 반응을 보일 수 있다는 점이다. 또한 탈색제를 과도하게 사용하면 잘못된 그람 음성 결과가 도출되며, 불충분하게 사용하면 잘못된 그람 양성 결과가 도출될 수 있다. 도말시료의 세균에 열 고정이 아닌 메탄올 고정을 적용하는 것이 더욱 일관된 그람 염색 결과가 도출되는 경우가 있다. 어떤 방식을 사용하든 그람 양성 및 그람 음성 대조균을 포함 시킴으로써 염색 과정에서의 오류를 식별할 수 있어야 한다. 그람 염색 반응은 현미경으로 판독해야 하기 때문에 세포형태를 동시에 확인할 수 있다.

2) 포자 염색

포자 염색은 세균 포자에 대한 말라카이트 그린 염료를 사용함으로써 실시할 수 있다. 포자 염색 과정에서의 오류를 식별하기 위해 양성 대조균을 포함시켜야 한다.

3) 생화학적 선별

핵심적인 생화학적 선별 시험에는 (1) 막대 모양의 그람 음성 세균을 비발효 세균(산화효소 양성) 및 장내 세균(산화효소 음성)으로 분리하기 위한 산화효소 시험, (2) 포도상구균(카탈라아제 양성) 및 연쇄상구

균(카탈라아제 음성)을 분리하기 위한 카탈라아제 시험, (3) 연쇄상구균을 혈장응고효소 음성(비병원성으로 추정되는) 및 혈장응고효소 양성(병원성일 가능성이 높은)으로 분리하기 위한 혈장응고효소 시험 등이 포함된다.

제조환경의 바이오버든(bioburden)에 대한 여러 유형의 조사 및 일상적 점검에 있어서 이들 시험은 지속적인 평가를 하기에 충분한 정보를 제공할 수 있다. 그러나 더욱 면밀한 평가를 수행해야 하는 상황에서는 속, 중 또는 균주 수준의 동정 작업을 수행함으로써 환경적 바이오버든의 성격과 출처에 대한 중요 정보를 확보할 수 있다.

또한 중 및 균주 수준의 미생물 동정은 미생물 오염의 위해평가 및 완화 과정에서 핵심적인 역할을 담당할 수 있다.

표현형 방식을 통한 미생물 동정

표현형 방식에서는 발현된 유전자 산물을 이용하여 다양한 미생물들을 구별한다. 일반적으로 이러한 방식에서는 비교적 많은 수의 세포로 이루어진 순수 단일클론 배양을 필요로 한다. 미생물 수의 측정 및 동정을 위한 회수 및 증식 방식은 배양 시간의 제약을 받으며, 해당 환경에 존재하는 다수의 미생물이 일반적인 미생물 증식배지에 의해 회수되지 않는다는 사실에 따른 제약을 받는다. 또한 일차 회수로부터의 계대배양에 의해 갖 분리되고 스트레스 상태에 있는 미생물은 표현형적 특성이 완전히 발현되지 못하는 결과를 초래할 수 있다. 그러나 기체-액체 크로마토그래프법에 의한 지방산 프로파일 및 MALDI-TOF 질량분석법에 의한 전체세포조성과 마찬가지로, 탄소 이용 및 생화학적 반응에 기반을 둔 방식은 항상 구체적인 동정 시스템을 위한 집중균 배양에 기반을 둔다. 이들 시스템은 동정의 일관성을 유지하기 위해 특정 배양배지와 배양조건에 의존한다. 표현형 방식을 통한 미생물 동정은 식품, 수질, 임상 또는 제약과 관련된 미생물 실험실에서 성공적으로 활용된다.²⁾ 표현형 방식은 미생물학자들이 제품위해에 관한 충분한 정보를 확보한 상태에서 의사결정을 하고 환경적 미생물균총의 변화를 인식할 수 있도록 하는 정보를 제공한다. 품질관리 조사에서는 표현형 방식을 통한 동정만으로 충분한 경우가 많으며, 연구자로 하여금 철저한 조사를 실시하고 적절한 시정조치를 권고할 수 있도록 한다.

유전형 방식을 통한 미생물 동정

유전형 방식을 통한 미생물 동정은 일반적으로 핵산 염기서열이 대부분의 미생물 중에서 높은 수준으로 보존되기 때문에 신뢰성이 상대적으로 높다. 적용 가능한 유전형 방식으로는 DNA-DNA 혼성화, PCR, 16S 및 23S rRNA 염기서열 분석, MLST(multilocus sequence typing), 파이로시퀀싱(pyrosequencing), DNA 탐침, 분석적 리보타이핑(analytical ribotyping) 등을 들 수 있다. 이들 방식은 미생물학자들에게 기술적 어려움을 야기할 수 있으며, 고가의 분석 장비와 공급물자를 필요로 한다. 분석 작업은 외주 실험실, 정부 실험실, 대학, 연구기관 또는 기업 내 전문 실험실에서 수행되는 경우가 많다. 따라서 유전형 방식의 사용은 제품 부적합(product failure) 조사와 같이 중요한 미생물학적 조사로 국한되는 것이 일반적이다. 또한 조사 과정에서 균주 수준의 동정이 이루어지는 경우, 분석자는 해당 방식이 적절한가의 여부를 판단해야 한다.

16S rRNA 염기서열의 첫 500개 염기쌍에 대한 DNA 염기서열 분석은 중 수준의 동정에 유용하지만, 근친도가 높은 종들 또는 동일 종의 균주들을 동정하기에는 부족할 수 있다. 반면 제한 핵산내부가수분해효소 다이제스트(restriction endonuclease digest)의 서던 혼성화(Southern hybridization)는 강력한 기법으로서, 두 균주 간의 차이를 입증하는데 효과적일 수 있다. 밴드 패턴(banding pattern)이 동일하게 나타난다면 두 미생물의 해당 영역에서 제한 핵산내부분해효소가 유사한 분할 부위(cleavage site)를 가지고 있다는 의미가 된다. 두 미생물이 동일함을 입증하는 데에는 둘 이상의 상이한 제한 핵산내부분해효소 다이제스트가 결부된다. 이들 각각은 해당 영역에서 밴드를 생성하는데, 두 미생물의 모든 밴드가 동일해야 한다.

미생물 동정과 달리 핵산에 기반을 둔 방식은 특정 미생물을 선별하기 위해 사용될 수 있다. 구체적인 실험 단계로는 시료 수집, 핵산 추출, 타겟 증폭, 혼성화, 검출 등을 들 수 있다. 비생존성(nonviable) 세균 세포의 DNA 증폭과 결부된 문제점은 역전사를 이용하여 rRNA(이행적이므로 생존성과 관련 있는)를 DNA로 변환함으로써 PCR 증폭을 하면 해결될 수 있다. 유전형 방식과 관련하여 고려해야 할 사항으로는 미생물 변종(microbial variant)의 검출, 검

출의 한계, 매트릭스 효과(matrix effect), 양성 컷 오프(positive cutoff)의 검증, 도구 및 시스템 잔류물(carry-over), 진단의 정확도, 재현성(reproducibility) 등이 있다.

미생물 동정 방식의 검증

미생물 동정 시험에는 혈청학적 시험, 화학적 시험, 표준미생물 및 기구조작이 포함된다. 동정 시험 시스템의 검증에는 다음과 같은 작업 중 하나가 포함될 수 있다.³⁾ (1) 일상적인 시험에서 확보한 분리 미생물의 평행시험(parallel test)을 위한 기존 시스템 이용(시험 대상 분리미생물의 수는 최대 50까지 될 수 있으며, 동정상의 불일치는 레퍼리(referee) 방식을 통해 조정 가능함), (2) 총 50회의 시험을 위해 통상적으로 분리된 상이한 종들로 구성되어 있는 기지의 보존배양(stock culture) 대표시료 12~15개에 대한 시험 또는 (3) 15~20개의 상이한 종들이 포함되어 있는 20~50건의 미생물 동정이 분할시료(split sample)에 대한 표준 실험실 시험 결과와 일치하는가의 여부를 확인하는 작업이 있다. 각각의 경우, 공급업체와 공정서에서 권장하는 바에 따라 적절한 품질관리 미생물을 검증 과정에 포함시켜야 한다.

동정 시스템의 경우, 종의 동정에 대한 검증을 평가하고 일치 수준을 검토해야 한다. 일반적으로 동정 시스템에 적합한 미생물 시료를 통해 90 %를 초과하는 일치도를 달성할 수 있다. 적절한 경우, 동정하기 까다로운 미생물군(예: 비발효 세균, 코리네박테리아, 혈장응고효소 음성 포도상구균 등)을 검증 과정에 포함시킬 수 있지만 일치도가 낮아질 수 있다.

미생물 동정 오류를 영향력이 큰 순서대로 열거하자면 다음과 같다. (1) 속 수준의 오동정(misidentification), (2) 종 수준의 오동정, (3) 동정 불능. 오동정은 부적절한 시정조치와 예방조치 및 제품폐기를 야기할 수 있다.

미생물이 데이터베이스에 포함되어 있지 않거나 시스템 매개변수가 미생물을 동정하기에 충분히 포괄적이지 않거나 해당 종들이 분류학적으로 기술되어 있지 않은 경우, 미생물 동정 시스템은 분리 미생물을 동정하지 못할 수도 있다. 그러한 분리 미생물은 미생물 동정 시스템의 공급업체에 보내 추가적인 연구가 이루어지도록 하고 적절한 경우 데이터베이스에 포함시킬 수 있다. 그 밖에도 유전형 동정 시험을 실시하여 인하우스 데이터베이스(in-house database)

에 해당 종을 추가하는 방식도 있다. 오동정 여부를 판단하는 것은 상대적으로 더 어려운 일이지만, 미생물의 형태, 생리학적 요구사항 및 분리 출처 측면에서 미생물 동정의 합리성(reasonableness)을 검토해야 한다. 속 수준에서만 동정된 미생물들은 포도상구균, 코리네박테리아(및 기타 작은 다형태 그람 양성 막대균) 및 마이크로코커스(Micrococcus)에 속하는 수많은 비병원성 종에서 공통적으로 발견될 수 있다.

가장 중요한 검증 시험은 정확도 및 재현성 시험이다. 이들 측정값은 다음과 같이 정의할 수 있다.

$$\text{정확도 (\%)} = (\text{올바른 결과의 수} / \text{결과 총계}) \times 100$$

$$\text{재현성 (\%)} = (\text{일치하는 올바른 결과의 수} / \text{결과 총계}) \times 100$$

사용자는 채택된 방식의 한계를 고려하여 정확도와 재현성에 대한 허용기준(acceptance criteria)을 설정해야 한다.

그 밖의 측정값으로는 민감도(sensitivity), 특이성(specificity), 양성/음성 예측치(positive/negative predictive value) 등이 있다. 이들 측정값에 대해서는 사례를 통해 설명하고자 한다. 한 임상 미생물 실험실에서 DNA 혼성화 탐색자의 분리 빈도와 성매개 세균인 임균에 대한 배양 방식을 비교했다.⁴⁾ 임상시료의 분리 빈도 이력은 10 %였다. 실험실에서는 100개의 분할시료를 대상으로 시험을 실시하여 [표 3]과 같은 결과를 도출했다.

표 3 DNA 탐색자 및 배양 방식에 대한 양성 및 음성 결과 분포의 비교

DNA 탐색자 결과	배양 결과	
	양성	음성
양성	9	2
음성	1	88

$$\text{민감도} = [9 / (9 + 1)] \times 100 = 90 \%$$

$$\text{특이성} = [88 / (88 + 2)] \times 100 = 97.7 \%$$

$$\text{양성 예측치} = [9 / (9 + 2)] \times 100 = 81.8 \%$$

$$\text{음성 예측치} = [88 / (88 + 1)] \times 100 = 98.9 \%$$

주목할 점은 양성 예측치(PPV)가 시험에 내재하는 값이 아니라 임상시료 내의 미생물 유병률 (prevalence)에도 의존한다는 사실이다. PPV는 해당 질병이나 조건의 유병률과 직접적인 비례관계에 있다. 이 사례에서 만일 피험자 집단에 감염자를 더 많은 비율로 포함시켰다면 PPV는 더 높을 것이며 음성 예측치(NPV)는 더 낮을 것이다. 집단 내 모든 피험자가 감염자라면 PPV는 100 %이고 NPV는 0 %가 될 것이다. 이러한 함수관계의 수학적 유도 과정은 [표 4]에 개괄되어 있다.

표 4 표준 배양 방식 및 대안적 PCR 방식(ISO 5725-1 및 5725-2 2004에 따른)에 관한 2행 x 2열 분할표*

배양	PCR		
	양성	음성	합계
양성	a True Positive	b False Negative	a + b
음성	c False Positive	d True Negative	c + d
합계	a + c	b + d	

* ISO 5725-1: 1994 Accuracy (trueness and precision) of measurement methods and results-Part 1: General principles and definitions 및 ISO 5725-2: 1994 Accuracy (trueness and precision) of measurement methods and results-Part 2: Basic methods for the determination of repeatability and reproducibility of standard measurement methods.

$$\text{포괄성 (inclusivity, \%)} = [a / (a+b)] \times 100$$

$$\text{배타성 (exclusivity, \%)} = [d / (c+d)] \times 100$$

$$\text{양성 예측성 (positive predictivity, \%)} = [a / (a+c)] \times 100$$

$$= [a / (a+c)] \times 100$$

$$\text{음성 예측성 (negative predictivity, \%)} = [d / (b+d)] \times 100$$

$$= [d / (b+d)] \times 100$$

$$\text{분석 정확도 (analytical accuracy, \%)} = [(a+d) / (a+b+c+d)] \times 100$$

$$= [(a+d) / (a+b+c+d)] \times 100$$

$$\text{Kappa Index}$$

$$= 2(ad-bc) / [(a+c) \times (c+d) + (a+b) \times (b+d)]$$

계통발생학적 고려사항

버지의 세균분류학 편람 제2판은 동 서적의 제1판 및 동정세균학 편람(Manual of Determinative

Bacteriology) 제8판 및 제9판과 상당히 다른 방식으로 기술되어 있다. 제2판의 내용 구성은 표현형 구조 대신 리보솜 소단위체인 16S RNA의 뉴클레오티드 염기서열 분석에 근거한 계통발생학적 프레임워크를 따르고 있다.

계통나무(Phylogenetic Tree) 혹은 수지도(Dendogram)는 유전적 근친도가 높은 유기체들을 제시하고 있다. 이러한 기법을 적용함으로써 분류학적인 개정이 이루어졌으며 일부 잘 알려진 미생물들이 재명명되었다. 예컨대 진균의 일종인 “A. niger ATCC 16404”는 “A. brasiliensis”로 명칭이 바뀌었다. 일반적으로 근친도가 97 % 미만인 유기체들은 상이한 속으로 간주되고 근친도가 99 % 이하이면 상이한 종으로 간주되지만⁵⁾, 이러한 일반화에는 다수의 예외사항이 존재한다.

유전형 및 표현형상의 차이가 있는 경우(예: 미생물들이 표현형은 상이하지만 동일 또는 유사한 유전형을 공유하거나, 표현형은 유사하지만 유전형이 상이하거나, 동일 속 또는 종이라고 하기에는 유전형적으로 너무 먼 관계에 있는 경우)는 상대적으로 혼하지 않다. 다상분류학(polyphasic taxonomy)⁶⁾이라는 개념은 미생물의 특성분석, 표현형 및 유전형 데이터, 미생물의 근원 등과 같은 여러 수준의 정보를 조합 및 사용하는 방식을 말하는 것으로서, 미생물 동정 작업에 성공적으로 적용 가능하다. 또한 미생물의 특성분석, 시험이력 및 분리기원을 고려할 때 부적절한 유전형 데이터만으로 결정을 내리는 위험을 방지할 수 있도록 한다.

용어

미생물 분류 (microbial classification) : 미생물들을 유사성 및 관계에 근거하여 분류학적 군으로 배열하는 것을 말한다.

미생물 동정 (microbial identification) : 실험실 분리 미생물이 광범위한 집단(예: 세균, 효모균 또는 진균)에 속하는가, 또는 협소한 집단(예: 속 및/또는 종)에 속하는가를 판단하는 것을 말한다.

미생물 특성분석 (microbial characterization) : 추세분석(trending) 및 조사의 목적으로 집락의 증식, 세포형태, 차별염색 및 핵심적인 진단 특성을 이용하여 실험실 분리 미생물(예: 비병원성 포도상구균)의 특성을 분석하는 것을 말한다.

Mol %GC : 염색체 DNA에 존재하는 구아닌-사이토신 범위의 몰퍼센트를 말한다.[참고: %GC + %AT = 100 %]

계통발생학적 종 (phylogenetic species) : 최소 70%의 총 게놈 DNA-DNA 혼성화를 공유하고 하이브리드의 융점 차이가 $5^{\circ} \angle T_m$ 미만인 균주 유형을 포함한 여러 균주로 구성되어 있는 종을 말한다.

다상분류학 (polyphasic taxonomy) : 미생물을 분류하기 위해 분자학적, 생리학적, 형태학적, 혈청학적 또는 생태학적 출처에서 확보한 여러 수준의 정보를 조합하는 분류학을 말한다.

근친도 (relatedness) : 계통나무 혹은 수지도에서 둘 이상의 유기체 간에 존재하는 관련성 또는 유사성 정도를 말한다.

rRNA 염기서열(rRNA sequence) : 단백질 합성에 사용되는 rRNA를 인코딩하는 DNA 염기서열은 공통된 조상을 가진 미생물들에게서 높은 수준으로 보존되어 있다. rRNA 염기서열은 미생물 간 계통발생학적 거리를 파악하는 데 사용된다.

균주 (strain) : 순수배양을 통해 유지되고 특성이 분석되는 특정 분리 종을 말한다. 표준균주는 해당 종을 대표하는 것으로서, 공인된 배양 컬렉션에서의 분리이력, 특성분석 및 침착(deposition)에 근거하여 해당 종의 기준을 제공한다.

균주분류 (strain typing) : 균주분류는 임상 및 공중보건 미생물학 분야에서 실시하는 역학조사의 필수적인 일부이다. 미생물 종들이 동일 균주이고 공통의 출처에서 유래했을 가능성이 크다는 사실을 입증하기 위해 펄스필드 겔 전기영동법(pulsed-field gel electrophoresis), 리보프린팅(riboprinting), 임의적 프라이밍 증합효소연쇄반응(AP-PCR) 및 전체 게놈 정렬 제한 매핑(whole genome ordered restriction mapping) 또는 광학적 매핑(optical mapping) 등의 방식을 사용할 수 있다.

Hansen, J.A. Kellogg, F.J. Marsik, and R.J. Zabransky, ASM, February 1997.

- 4) Cumitech 31. Verification and Validation of Procedures in the Clinical Microbiology Laboratory. Elder, B.L., S.A. Hansen, J.A. Kellogg, F.J. Marsik, and R.J. Zabransky, ASM, February 1997.
- 5) J.E. Clarridge III. The Impact of 16S rRNA Gene Sequencing Analysis for Identification of Bacteria on Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Clin. Microbiol. Rev. 17 (2) 840862, 2004.
- 6) Gillis, M., P. Vandamme, P. De Vos, J. Swings and K. Kersters. Polyphasic Taxonomy. Bergey's Manual of Systematic Bacteriology, 2nd Edition, 2003.

- 1) Bergey's Manual of Systematic Bacteriology, 2nd Edition, 2003.
- 2) O'Hara, C.M., M.P. Weinstein, and J.M. Miller. Manual and automated systems for detection and identification of microorganisms. ASM Manual of Clinical Microbiology, 8th Edition, 2003.
- 3) Cumitech 31. Verification and Validation of Procedures in the Clinical Microbiology Laboratory. Elder, B.L., S.A.

핵자기공명(NMR)스펙트럼측정법을 이용한 정량 분석 기법 및 응용

NMR을 이용한 정량 분석 기법의 원리

용액에 녹아있는 물질을 $^1\text{H-NMR}$ 을 측정하여 얻은 스펙트럼은 다음과 같은 이유로 물질의 화학구조 결정에 강력한 분석법으로 많이 이용되어 왔다. 첫째, 공명신호는 측정하고자 하는 물질의 화학구조에 따라 서로 다른 화학적이동을 보인다. 둘째, 신호는 화학결합을 통해 스핀-스핀결합에 의해 갈라지며, 갈라지는 정도는 주로 이웃하는 탄소에 결합하는 수소의 개수에 의존한다. 셋째, 신호강도(면적)는 같은 주파수에 공명하는 수소의 개수에 비례한다.

$^1\text{H-NMR}$ 스펙트럼에서 동일 분자 내에 다른 화학적 환경에 있는 수소핵들은 공명주파수에 따라 서로 다른 화학적이동을 갖는 분리된 신호로 나타난다. 따라서 화학적이동이 다른 두 개의 신호강도를 비교할 수 있다. 신호강도 S_i 는 다음과 같이 식 (1)로 표현할 수 있다.

$$S_i \propto N_i \frac{m}{VM} \rho \sin\beta \frac{1 - e^{-T_r/T_{1i}}}{1 - e^{-T_r/T_{1i}} \cos\beta} M_0 \quad (1)$$

N_i : 공명하는 ^1H 핵의 수

V : 시료 용액의 부피

m : 시료의 무게

M : 분자량

ρ : 시료의 순도

β : 여기펄스각도

T_{1i} : 신호를 주는 ^1H 핵의 스핀-격자 이완시간

T_r : 반복적산할 때 지연시간

M_0 : 평형 자화

아래 첨자 i 는 다른 신호를 나타내고 이완시간은 ^1H 의 환경에 따라 다르다. NMR은 일반적으로 측정감도가 좋지 않기 때문에 신호의 반복적인 측정과 노이즈의 평균화를 통해 S/N 비(Signal to Noise ratio)를 개선해야 한다. 만일 측정대상물질 중 가장 긴 T_1 보다 충분히 더 긴 지연시간 T_r 을 이용한 조건에서 NMR 측정이 이루어졌다면, 측정대상이 되는 화합물의 모든 신호에 대해 $1 - e^{-T_r/T_{1i}} \approx 1$ 의 조건이 만족되고, NMR을 이용한 정량분석(이하 정량적 NMR)을 수행할 수 있

다. 한편, 구조결정을 위해 NMR을 사용하는 경우에는 검출감도의 개선이 우선 되어야 하며 반복 측정을 통한 S/N 비를 향상시킬 수 있는 조건을 사용해야 한다. 이러한 조건에서 정량성을 확보하기 위한 지연시간이 충분히 길지 않기 때문에 측정하는 분자의 각 ^1H 핵의 개수에 대한 신호강도의 정확한 비율을 얻을 수 없다. 하지만 정량성을 확보할 수 있는 조건에서 NMR이 측정되는 경우에는 신호강도의 비율은 측정하는 분자의 각 ^1H 핵의 수에 대해 정확히 비례하게 된다.

정량성을 확보할 수 있는 조건에서 동일 분자 내의 화학적이동이 다른 두 개의 신호강도를 비교할 때 다음과 같은 식 (2)가 성립되며, 이 때 신호강도 S_i 및 S_j 는 공명하는 ^1H 핵의 수와 비례하게 된다.

$$\frac{S_i}{S_j} = \frac{N_i}{N_j} \quad (2)$$

신호강도와 공명하는 ^1H 수와의 이러한 비례관계는 서로 다른 분자에서 오는 신호에도 적용할 수가 있다. 이 경우, 시료 용액을 측정할 때 여기펄스각도와 시료 용액의 부피는 측정 물질과는 독립적으로 일정하게 유지되는 것으로 여길 수 있으므로 얻어지는 면적 S 가 측정대상의 분자 순도, 분자량, 무게 등에만 비례하여 식 (3)을 얻을 수 있다. (a, s ,는 각각 측정대상물질과 내부표준물질의 신호를 나타낸다.)

$$p_a = \frac{S_a}{S_s} \frac{N_s}{N_a} \frac{M_a}{M_s} \frac{m_s}{m_a} p_s \quad (3)$$

따라서 각 분자는 용액 중에서 서로 반응을 하지 않고, 각 분자의 신호는 서로 다른 화학적이동을 가져서 스펙트럼 상에서 서로 분리되는 등의 조건이 충족된다면, 정량성을 확보할 수 있는 조건에서 순도가 알려진 표준물질을 써서 $^1\text{H-NMR}$ 측정을 통해 측정대상물질의 순도를 평가할 수 있다. 즉, 정확한 순도가 부여된 분자량이 알려진 기준물질이 상위 표준으로 준비되면 용액 $^1\text{H-NMR}$ 을 이용하여 동시에 측정된 동일 용액내의 다른 화합물의 순도를 결정할 수 있다.

이 때, 기준물질이 국제단위계에 측정소급성을 확보하고 있는 경우에는 이를 상위표준물질로서 측정대상 화합물의 순도를 국제단위계에 적합한 수치로 간접적으로 산출할 수 있다. 이 경우 NMR 측정을 위해 측정대

상 화합물과 기준물질을 같은 용매에 녹이므로 정확한 순도 계산을 위해 두 화합물의 무게를 각각 정밀하게 취하는 것은 실제적으로 중요하다.

NMR용 기준물질 및 정량 소프트웨어 공급

일반적으로 정량적 NMR 측정을 위해서 유기용매를 사용하는 경우 1,4-비스(트리메틸실릴)벤젠- d_4 (1,4-bis(trimethylsilyl)benzene- d_4 (BTMSB- d_4))가, 수용액인 경우 3-(트리메틸실릴)-1-프로판설폰산- d_6 -나트륨염 (3-(trimethylsilyl)-1-propanesulfonic acid- d_6 -sodium salt(DSS- d_6))이 기준물질로 사용된다. BTMSB- d_4 과 DSS- d_6 모두 ^1H -NMR 스펙트럼 상에서 특유의 화학적 이동을 나타내고 날카로운 단일 신호를 보이며, 또한 고체이므로 정밀한 측량이 용이하기 때문에 기준물질로서 매우 유용하다. 정량적 NMR 측정을 위해서는 특별한 소프트웨어가 필요하며 일반적으로 NMR 기기의 공급업체에서 제공을 한다.

생약의 정량용 지표성분 및 정량분석용 표준품의 확립

생약과 생약제제에 대한 정량값이 규정되어 있을 때, 정량용 지표성분은 천연물에서 유래된 것들이므로 일반적으로 화학의약품 보다 표준품 확립이 더 어렵다.

화학의약품과는 달리 생약과 생약제제는 여러 가지 화합물의 혼합물이다. 생약과 생약제제에 0.1 %에서 수 % 수준으로 함유되어 있는 물질을 이들 품목의 정량 시험에 사용될 지표성분으로서 선택할 필요가 있는데, 대부분의 경우 이러한 물질을 합성을 통해 제조하는 것은 매우 어렵다. 천연물로부터 충분한 순도의 지표성분을 분리하는 일 또한 막대한 노동력과 비용이 소요되는 일이므로 이 또한 현실적으로 쉽지 않은 일이다. 더구나 원료와 이들의 추출, 분리, 정제 등 공정의 차이 때문에 이러한 방법으로 제조된 표준품에 함유된 불순물의 조성이 배치마다 다를 수 있다. 이러한 이유 때문에 일반적으로 합성의약품의 경우 보다 생약 및 생약제제를 위한 표준품의 배치간의 순도 차이가 더 크게 되므로 이들 물질의 순도 조절이 매우 어려울 수밖에 없다.

또한 천연물의 경우 대부분 가장 큰 비중을 차지하는 불순물은 물인데 정확한 물의 함량을 측정하기 위해서는 칼피셔법을 사용하여야 한다. 그렇게 되면 중요한 표준품이 단지 물의 함량을 측정하기 위해 소모되는 일이 벌어지는 문제가 생긴다.

이러한 애로사항으로 생약 및 생약제제 각조에서 표준품 설정이 어렵다. 대신에 시판되는 시약을 정량 시험을 위한 표준물질로서 설정하고 이 시약을 이용한 시험방법 및 함량기준은 생약 및 생약제제 각조에서 규정된다. 이 경우, 이들 지표성분의 규격은 시약·시액항에서 규정한다. 하지만 엄밀한 의미에서 이러한 방식으로 얻은 정량값은 측정학적으로 입증되지 않으므로 신뢰도면에서는 다소 애매하다고 할 수 있다.

생약 및 생약제제 분석에 쓰는 정량분석용 표준품에 대한 정량적 NMR의 응용

정량적 NMR은 천연물 유래 시약들의 순도와 관련된 문제를 해결하는데 유용할 수 있다. 즉, 앞서 기술한 원리에 따라 정량적 NMR을 이용하여 어떤 시약에 포함된 내용물들을 측정학적으로 정확하게 분석하면, 그 측정소급성을 기반으로 그 시약은 분석용 표준품으로서 사용될 수 있다.

생약의 정량적 시험을 위해 규정된 시약들의 분석에 현재 정량적 NMR이 실제로 사용되고 있다. 또한, HPLC 정량분석용 표준품으로서 사용될 화합물을 이용하여 정량적 NMR의 밸리데이션 연구가 수행되기도 한다. 분자량이 300 부근인 검체의 경우 NMR 기기 간의 오차를 감안하더라도, 약 10 mg의 검체가 정량적 NMR에 사용되었을 때 유효숫자 두 자리의 정확도를 이룰 수 있는 것으로 알려져 있다. 보통, 생약의 정량용 지표성분의 함량은 최소 0.1%에서 최대 수 % 수준이다. 따라서 생약의 함량 편차를 고려한다면, 이들의 정량분석용 표준품을 위해서는 두 자리의 유효숫자의 정확도 정도면 충분하다.

위에서 논의된 것들을 감안한다면, 정량적 NMR에 의해 공인된 시약을 HPLC 등에서 표준품으로 사용하고 그 시약의 공인된 순도를 검체의 정량적 측정치를 계산할 때 감안함으로써, 천연물에서 유래된 시약을 생약의 정량분석용 표준품으로서 사용했을 때 얻는 분석수치의 모호성을 실질적으로 피할 수 있다. 치자(梔子)의 경우를 예로 든다면, 게니포시드의 함량이 HPLC 분석 기준으로 3.0% 이상으로 규정하고 있고, 치자의 정량분석에 사용되는 게니포시드의 절대 순도는 정량적 NMR로 측정했을 때 약 92 %인 것이 문헌에 소개하고 있다. 따라서 이 시약의 순도를 100 %로 가정하고 이를 표준품으로 사용하였을 때, HPLC에 의해서 절대 순도를 고려한 정량값은 3 %가 아닌 2.8 %가 되는 것

이다.

- 1) T. Saito, et al., *Accred. Qual. Assur.* 14, 79-86 (2009)
- 2) J. Hosoe, et al., *Pharmaceutical and Medical Device Regulatory Science*, 41, 960-970 (2010)
- 3) J. Hosoe, et al., *Pharmaceutical and Medical Device Regulatory Science*, 43, 182-193 (2012)

근적외선 흡수 스펙트럼 측정법(적외부스펙트럼측정법)

근적외선 흡수 스펙트럼 측정법(NIR)은 피검 물질에 의한 근적외선 영역에서의 빛의 흡수 스펙트럼을 측정하고 분석함으로써 물질의 정성적 또는 정량적 평가를 실시하기 위한 분광학적인 방법의 하나이다.

근적외광은 가시광과 적외광의 사이에 있고, 보통 750 ~ 2500 nm($13333 \sim 4000 \text{ cm}^{-1}$)의 파장(주파수) 범위의 빛을 가리킨다. 근적외광의 흡수는 주로 적외 영역($4000 \sim 400 \text{ cm}^{-1}$)의 기준 진동의 배음(over-tones) 또는 결합음(combinations)에 의한 진동에 의해 발생하고, 특히 수소 원자가 관여하는 O-H N-H, C-H, S-H에 의한 흡수가 주를 이룬다. 예를 들어, N-H의 비대칭 신축 진동은 3400 cm^{-1} 부근에 있지만, 그 첫 배음에 의한 흡수는 3400 cm^{-1} 의 2배 미만인 6600 cm^{-1} (파장 1515 nm) 부근에서 나타난다.

근적외 영역에서 흡수는 적외 영역의 기준 진동에 의한 흡수보다 훨씬 약하다. 또한 근적외광은 가시광에 비해 장파장이기 때문에 빛이 분말을 포함하는 고체 시료 중 수 mm의 깊이까지 침투할 수 있다. 이 과정에서 흡수 되는 빛의 스펙트럼 변화(투과광 또는 반사광)를 통해 시료에 관한 물리적 및 화학적 지식을 얻을 수 있으므로, 이 시험법은 비파괴 분석법으로 널리 활용되고 있다.

근적외선 흡수 스펙트럼 해석법으로는 검량선법 등의 일반적인 분광학적 방법을 적용할 수 있다면 이것을 사용하지, 보통은 케모메트릭스방법을 이용하여 분석을 실시한다. 케모메트릭스는 보통 화학 데이터를 수량화하고 정보화하기 위한 수학적 방법 및 통계학적 방법을 가리키지만, 근적외선 흡수 스펙트럼 측정법에서 케모메트릭스로는 다중회귀분석법을 비롯해 다양한 다변량 해석법이 사용되며, 이를 통해 유효성분의 정성적 또는 정량적 평가 등이 실시된다.

근적외선 흡수 스펙트럼 측정법은 수분의 측정 또는 물질의 확인 등을 할 때 기존의 확립된 분석법을 대신하여 신속하고 비파괴적인 분석법으로 사용되고 있으며, 이 분석법을 품질 평가 시험법으로 일상적인 시험에 사용하는 경우, 기존의 분석법을 기준으로 비교시험을 실시하여 그 동등성을 확인해 둘 필요가 있다.

의약품 분야에서 근적외 분광법의 응용으로는 원료 의약품 및 제제 중의 유효성분, 첨가제 또는 수분에 대해 정성적 또는 정량적 평가를 할 수 있다. 또한 결정형, 결정화도, 입자 크기 등의 물리적 상태의 평가에 이용될 수도 있다. 또한 광섬유를 이용하여 장치 본체에서 떨어진 곳에 있는 시료에 대해 샘플링을 하지 않고 스펙트럼 측정이 가능하기 때문에, 의약품의 제조공정관리를 온라인으로 실시할 수 있는 유력한 수단으로도 활용이 가능하다.

장치

근적외선 분광광도계는 분산형 근적외선 분광광도계 및 푸리에 변환형 근적외선 분광광도계가 있다¹⁾. 별도로 분광부에 간섭 필터를 이용한 간섭 필터형 근적외선 분광광도계도 있지만 이 방식의 장치는 의약품의 품질관리 분야에서 이용되는 경우는 거의 없다.

분산형 근적외선 분광광도계

장치는 광원부, 시료부, 분광부, 측광부, 신호 처리부, 데이터 처리부 및 표시, 기록, 출력부로 구성된다. 광원으로는 할로젠램프, 텅스텐램프, 발광 다이오드 등 근적외광을 고휘도 및 안정적으로 방사하는 것을 사용한다. 시료부는 시료 셀 및 시료 홀더로 구성된다. 광섬유 및 시준기 등으로 구성되는 광섬유부를 갖는 장치는 분광광도계 본체에서 떨어진 장소에 설치된 시료부에 빛을 전송하는 기능을 가지고 있다. 일반적으로 광섬유의 재질로는 석영을 사용한다.

분광부는 분산 소자를 이용하여 필요로 하는 파장의 빛을 유도하기 위한 것이며, 슬릿, 미러, 분산 소자로 구성된다. 분산 소자에는, 프리즘, 회절격자, 음향광학소자(ATOF), 액정튜너블필터(LCTF) 등이 있다. 측광부는 검출기 및 증폭기로 구성된다. 검출기는 반도체 검출기(실리, 황화납, 인듐·갈륨·비소, 인듐 안티몬 등) 외에도 광전자 증배관으로도 사용된다. 반도체 검출기에 의한 검출 방법으로는 일반적으로 단일 소자에 의한 검출이 이루어지지만 복수의 소자를 이용한 어레이형 검출기가 사용되는 경우도 있으며, 이를 통해 복수 파장(주파수)의 빛을 동시에 검출하는 것이 가능하다. 신호처리부는 증폭기의 출력신호에서 측정에 필요한 신호를 분리하여 출력한다. 데이터 처리부에서는 데이터 변환, 스펙트럼 분석 등을 실시한다. 표시 · 기록 · 출력부는 데이터, 분석결과 및 데이터 처리결과 등을 프

린터로 출력한다.

푸리에 변환형 근적외선 분광광도계

장치의 구성은 분광측광부 및 신호처리부를 제외하고 기본적으로 1.1의 분산형 장치의 구성과 동일하다. 분광측광부는 간섭계, 샘플링 신호발생기, 검출기, 증폭기, A/D 변환기 등으로 구성된다. 간섭계는 마이켈슨 간섭계, 트랜셉트 간섭계 및 편광 간섭계 등이 있다. 신호처리부는 분산장치에서 요구하는 기능 외에도 획득한 간섭 파형(인터페로그램)을 푸리에 변환하여 흡수 스펙트럼으로 바꾸는 기능을 가지고 있다.

측정법

근적외선 흡수 스펙트럼 측정법에는 투과법, 확산 반사법 및 투과 반사법의 3가지 측정법이 있다. 측정법의 선택은 시료의 형상 및 용도에 따라 다르다. 분말을 포함한 고체 시료에는 투과법 또는 확산반사법이, 액체 시료에는 투과 법 또는 투과반사법이 이용된다.

투과법

투과법에서는 광원으로부터의 빛이 시료를 통과할 때의 입사광 강도의 감쇠 정도를 투과율 T(%) 또는 흡광도 A로 나타낸다. 시료는 광원과 검출기 사이의 광로 중에 배치되는데, 이 배치는 일반적으로 분광학적 측정방법의 경우에 모두 동일하다

$$T = 100t$$

$$t = I/I_0 = 10^{-\alpha c l}$$

I_0 : 입사광의 강도

I : 투과광의 강도

α : 흡광 계수

c : 용액의 농도

l : 층 길이 (시료 두께)

$$A = -\log t = \log(1/t) = \log(I_0/I) = \alpha c l$$

이 방법은 액체 또는 용액 시료에 적용되는 방법이며, 석영 유리셀, 플로우셀 세포 등에 주입하여 층 길이 1 ~ 5 mm 정도에서 측정한다. 또한 분말을 포함하는 고체 시료에 대해서도 적용 가능하며, 확산투과법이라고도 부른다. 이 경우 시료의 입도, 표면 상태 등에 따라 투과광 강도는 변화하기 때문에 적절한 층 길이의 선택

이 중요하다.

$$t^* = I / I_T$$

확산 반사법

확산 반사법에서는 시료에서 넓은 입체각 범위에 방사하는 반사광 강도 I와 대조되는 물질 표면에서의 반사광 강도 I_r 의 비를 반사율 R(%)로 나타낸다. 근적외광은 분말을 포함하는 고체시료 중에 수 mm의 깊이까지 침투하고 그 과정에서 투과, 굴절, 반사, 산란을 반복하고 확산하지만, 이 확산광의 일부는 다시 시료 표면에서 방사되어 감지기에 포착된다. 보통 반사율의 역수의 대수를 파장(주파수)에 대해 플롯하여 확산 반사 흡광도(A_r)의 스펙트럼을 얻는다.

$$R = 100r$$
$$r = I / I_r$$

I : 시료에서 확산 반사하는 반사광 강도

I_r : 대조되는 물질 표면에서의 반사광 강도

$$A_r = \log (1 / r) = \log (I_r / I)$$

또한 확산 반사 스펙트럼의 강도 표현에는 Kubelka-Munk (K-M) 함수에 의한 것이 있다. K-M 함수는 충분한 두께를 가진 시료라고 가정하고 이끌어낸 것으로 시료의 농도, 근적외광에 대한 흡수 계수 및 입자의 크기, 형상, 충전의 정도(소밀) 등으로 정하는 광산란계수를 이용하여 표현한다.

이 방법은 분말을 포함하는 고체 시료에 적용되는 방법이며, 측정 시에 확산 반사장치가 필요하다.

투과 반사법

투과 반사법은 투과법과 반사법을 조합한 것이다. 투과 반사율 T^* (%)를 측정하는 경우, 거울을 이용하여 시료를 투과한 빛을 재반사시킨다. 광로 길이는 시료 두께의 2배로 한다. 한편, 대조광은 거울면에서 반사되어 검출기로 들어가는 반사광을 이용한다. 그러나 이 방법을 현탁시료에 적용하는 경우, 거울 대신에 확장 반사하는 거친 표면을 가진 금속판 또는 세라믹 반사판 등을 이용한다.

이 방법의 투과반사 흡광도(A^*)는 다음 식으로 구할 수 있다.

$$T^* = 100t^*$$

I : 시료가 있는 경우의 투과광과 반사광 강도

I_T : 시료가 없는 경우의 반사광 강도

$$A^* = \log(1 / t^*)$$

이 방법은 분말을 포함하는 고체시료, 액체시료 및 현탁시료에 적용되는 방법이다. 고체시료에 적용할 경우 시료 두께를 조절할 필요가 있지만, 보통은 검출기의 직선성과 SN비가 최고가 되는 흡광도에서 0.1 ~ 2(투과율에서 79 ~ 1%)가 되도록 조절한다. 또한 분말시료에 적용할 경우, 분말의 입도에 따라 적절한 층장의 셀을 선택해야 한다.

스펙트럼에 영향을 미치는 요인

근적외선 흡수 스펙트럼 측정법을 적용하려고 할 때, 특히 정량적 분석의 경우에 스펙트럼에 영향을 미치는 요인으로 다음 사항을 유의해야 한다.

- (i) 시료 온도 : 온도가 많이 다르면 스펙트럼에 유의한 변화(예를 들어, 파장 시프트)가 생길 수 있다. 특히 시료가 수용액이거나 수분을 포함한 경우에 주의 할 필요가 있다.
- (ii) 수분 또는 잔류 용매 : 시료 중의 수분 또는 잔류 용매 및 측정 환경 중의 수분(습도)도 근적외 영역의 흡수대역에 상당한 영향을 미칠 수 있다.
- (iii) 시료 두께 : 시료의 두께는 스펙트럼 변화의 요인이 되며, 일정한 두께로 관리할 필요가 있다. 예를 들어, 확산 반사법의 경우에 시료는 충분히 두꺼워야 된다고 생각되며, 일정한 두께 이하인 경우 고반사율의 지지판 위에 시료를 놓고 투과 반사법으로 하는 등의 연구가 필요하다.
- (iv) 시료의 충전 상태 : 고체 또는 분말 시료의 측정에서는 시료의 충전 상태가 스펙트럼에 영향을 미칠 수 있다. 시료 셀에 대한 충전 시에는 일정량을 일정한 순서에 따라 충전하도록 주의할 필요가 있다.
- (v) 시료의 광학 특성 : 물리적, 화학적 또는 광학적으로 균일한 시료의 경우에는 비교적 큰 광속 (beam size)을 이용하거나 복수 시료 또는 동일 시료의 복수 지점을 측정하거나 분쇄하는 등 시료의 평균화를 꾀할 필요가 있다. 또한 분말시료는 입자크기, 충전 정도, 표면의 거친 정도 등도

스펙트럼에 영향을 미친다.

- (vi) 결정다형 : 결정 구조의 변화(결정다형)도 스펙트럼에 영향을 미친다. 복수의 결정형이 존재하는 경우, 적용하고자 하는 시료의 특성을 고려하여 검량선용 표준적 시료도 분석 대상이 되는 시료와 같은 다형분포를 가지도록 주의해야 있다.
- (vii) 시료 특성의 시간적 변화 : 시료 샘플링 후의 시간 경과 또는 보존에 따른 화학적, 물리적 또는 광학적 성질로 변화할 수 있지만, 이러한 변화는 스펙트럼에 미묘한 영향을 주게 된다. 예를 들어 동일 시료라도 시간 경과가 다르면 근적외선 스펙트럼으로서의 특성이 크게 다를 수 있다. 따라서 검량선 작성 시에는 시험실에서의 오프라인 측정 또는 제조공정에서 온라인(또는 인라인) 측정 등 측정까지의 시간 경과를 충분히 고려하여 검량선용 시료의 제조를 하는 등의 주의가 필요하다.

장치 성능 관리

파장(주파수) 정확도

장치의 파장(주파수)의 정확성은 흡수 피크의 파장(주파수)이 확정된 물질, 예를 들면, 폴리스티렌, 희토류 산화물의 혼합물(디스프로슘 / 홀뮴 / 에르븀 (1 : 1 : 1)) 또는 수증기 등의 흡수 피크와 장치의 지시값과의 편차를 구한다. 일반적으로 다음 세 개의 피크 위치 부근에서의 허용 오차는 다음과 같다. 그러나 적용 용도에 따라 적절한 허용 오차를 설정할 수 있다.

1200 ± 1 nm(8300 ± 8 cm⁻¹)

1600 ± 1 nm(6250 ± 4 cm⁻¹)

2000 ± 1.5 nm(5000 ± 4 cm⁻¹)

그러나 기준으로 이용되는 물질에 따라 흡수 피크의 위치가 다르기 때문에 위 세 개의 피크에 가장 가까운 파장(주파수) 위치의 흡수 피크를 선택하여 적합성을 평가한다. 예를 들어, 희토류 산화물의 혼합물은 1261 nm, 1681 nm, 1971 nm에 특징적인 흡수 피크를 나타낸다.

또한 투과법으로 측정을 하는 경우 디클로로메탄을 기준으로 1155 nm, 1417 nm, 1649 nm, 2352 nm의 흡수 피크를 이용할 수 있다 (층 길이 : 1.0 mm). 주파수 분해능이 높은 푸리에 변환형 분광 광도계에서는

7306.7 cm⁻¹의 수증기 흡수 피크를 이용할 수 있다.

또한 타당성이 확인되면 다른 물질을 기준으로 사용할 수도 있다.

분광학적 선형성

다른 농도에서 탄소를 함침시킨 판상의 폴리머(Carbon-214 doped polymer standards) 등 적당한 표준판을 이용하여 분광학적 직선성을 평가할 수 있다. 그러나 직선성을 확인하기 위해서는 반사율 10 ~ 90%의 범위 내에서 최소한 4농도 수준의 표준판을 이용할 필요가 있다. 또한 흡광도 1.0 이상에서 측정이 예상되는 경우, 반사율 2% 또는 5%의 표준판 중 하나 또는 두개의 표준판을 추가할 필요가 있다.

이러한 표준판마다 파장 1200 nm, 1600 nm와 2000 nm 부근의 위치에서의 흡광도(AOBS)를 측정하고, 이 값(AOBS)을 각각의 표준판에 부여된 각 파장에서의 흡광도(AREF)에 대해 플롯할 때, 얻을 수 있는 직선의 기울기는 일반적으로 모든 파장에서 1.0 ± 0.05, 세로축 절편은 0 ± 0.05의 범위 내에 있는지 확인한다. 단 적용 용도에 따라 적절한 허용차를 설정할 수 있다.

측광 노이즈

장치의 측광 노이즈는 백색 반사성 세라믹 타일 또는 반사성 열가소성 수지 (예를 들면, 폴리테트라플루오르에틸렌) 등 적절한 반사율 표준판을 이용하여 확인할 수 있다.

고플럭스 노이즈

고반사율, 예를 들어 반사율 99%를 갖는 표준판을 이용하여 측광 노이즈를 평가한다. 측정은 시료 및 모든 대조시료에 대해 표준판을 이용하여 실시한다. 1200 ~ 2200 nm의 파장 범위에 대해, 100 nm(세그먼트)당 노이즈의 평균 제곱근 (RMS)을 계산할 때, 일반적으로 그 평균값은 0.3 × 10⁻³ 이하이며, 각각의 값은 0.8 × 10⁻³을 초과한다. 단, 적용하는 용도에 따라 적절한 허용 오차를 설정할 수 있다.

$$RMS = \{ 1 / N \cdot \sum (A_i - A_m)^2 \}^{1/2}$$

N : 세그먼트 당 측정 점수

A_i : 세그먼트의 각 측정점에서의 흡광도

A_m : 세그먼트의 평균 흡광도

저플럭스 노이즈

저반사율, 예를 들어 반사율 10 %를 갖는 표준판을 이용하여 광량이 작을 때의 측광 노이즈를 평가한다. 이 경우, 광원, 광학계, 검출기 및 전자회로계 중 어느 것이 소음에 어떤 영향을 준다. 고평럭스 노이즈의 경우와 마찬가지로, 1200 ~ 2200 nm의 파장 범위에 대해, 100 nm당 RMS를 계산할 때 으레 그 평균값은 1.0×10^{-3} 이하이며, 각각의 값은 2.0×10^{-3} 를 초과한다. 그러나 적용 용도에 따라 적절한 허용 오차를 설정할 수 있다.

정성 또는 정량 분석에 응용

근적외 영역에서는 적외선 영역과 달리 주로 기준 진동의 배음 또는 결합 음이 스펙트럼으로 나타난다. 이러한 흡수 스펙트럼은 관능기 및 원자단의 흡수 밴드가 겹쳐 관찰되는 경우가 많다. 따라서 근적외선 흡수 스펙트럼 측정법은 기존의 분석법과는 달리 정성 또는 정량 분석에 응용하기 위해서는, 일반적으로 다변량 분석 등 케모메트릭스 방법을 이용하여 모델 분석법을 작성, 각각의 용도에 맞는 분석법을 확립할 필요가 있다.

또한 케모메트릭스 방법을 이용하여 분석법을 확립하려고 하는 경우, 근적외선 흡수 스펙트럼의 특징을 강조 및 스펙트럼의 복잡성과 흡수 밴드의 중복의 영향을 감소시키기 위해 스펙트럼의 이차 또는 이차 미분 처리 또는 정규화(Normalization) 등의 수학적 전처리는 중요한 단계 중 하나가 된다. 또한 케모메트릭스 방법과 데이터의 수학적 전처리방법은 여러 가지가 있지만 분석 목적에 맞는 적절한 방법을 조합하여 선택한다.

근적외선 분석법의 확립 시에는 일반적으로 분석법 밸리데이션에서 요구되는 분석능 매개변수를 바탕으로 그 타당성 평가가 필요하다. 단, 분석법의 용도에 맞게 매개변수를 적절하게 선택할 필요가 있다. 또한 근적외선 흡수 스펙트럼 측정법의 특성에 따라 다음과 같은 사항에 유의한다.

- (i) 어떤 분석법에서 이용하려고 하는 파장(주파수)이 주어진 조건에서 분석 대상의 특성에 적합한가?
- (ii) 시료의 취급 방법(예를 들면, 분말 시료의 충전 정도, 충전 압력 등)과 구성 매트릭스 등의 변동 요인에 대해 충분한 내구성을 가지고 있는가?
- (iii) 기존의 확립된 기준이 되는 분석법과 비교하여 거

의 동등한 정밀도 및 정확도를 얻을 수 있는가?

- (iv) 확립된 후의 분석법의 성능을 유지 및 관리하는 것이 중요하며, 지속적이고 계획적인 유지보수작업이 필요하다. 또한 제조공정 또는 원료 등의 변경 및 장비의 주요 부품의 교체 등에 따른 변경 관리 또는 재밸리데이션의 실시 등에 관한 적절한 평가 절차가 마련되어 있는가?
- (v) 어떤 장치를 이용하는 것을 전제로 확립된 분석법을 다른 장치로 변경 (Model Transfer), 공통적으로 이용하고자 하는 경우에 변경 타당성을 확인할 수 있는 적절한 평가 절차가 마련되어 있는가?

정성 분석

분석대상이 되는 각 물질에 대해 허용되는 범위의 로트 간 변동을 포함한 리퍼런스 라이브러리를 만들고, 다변량 분석 등 케모메트릭스 방법을 이용하여 분석법을 확립한 후에 물질의 확인 등 질적 평가를 실시한다. 또한 이 방법으로 로트 간의 미세한 품질 특성 차이를 추정할 수 있다.

또한 다변량 분석방법으로는 파장상관, 잔차평방향, 거리평방향 등의 파장(주파수) 또는 흡광도 등을 변수로 하는 직접적인 분석방법 외에도 주성분 분석 등의 전처리를 한 후에 적용되는 인자 분석법, 클러스터 분석법, 판별 분석법 및 SIMCA(Soft independent modeling of class analogy) 등의 다변량 분석방법도 있다.

또한 근적외선 흡수 스펙트럼 전체를 하나의 패턴으로 간주하여 다변량 해석법을 적용하여 얻을 수 있는 매개변수 또는 대상 물질에 특징적인 파장(주파수)에서의 피크 높이를 모니터링 지표로 하여 원료 의약품 또는 제제의 제조 공정 관리에 이용할 수 있다.

정량 분석

정량분석은 시료군의 스펙트럼과 기존의 확립된 분석법에 의해 구한 분석값과의 관계로부터 케모메트릭스 방법을 이용하여 정량적 모델을 구하고, 환산 방정식에 의해 측정 시료 중의 각 성분 농도와 물질 값을 산출한다. 정량 모델을 구하기 위한 케모메트릭스 방법은 다중회귀분석법, 주성분회귀분석법, PLS (Partial least squares) 회귀분석법 등이 있다.

또한 시료의 조성이 간단한 경우 알려진 농도의 검량선

작성용 시료를 이용하여 특정 파장(주파수)의 흡광도 또는 이에 비례하는 매개변수와 농도와의 관계를 플롯하여 검량선으로 하고, 이를 이용하여 시료 중의 분석 대상 성분의 농도를 산출할 수 있다(검량선법).

참고자료

- 1) 일본공업규격, 근적외선 분광분석 통칙 JIS K 0134 (2002)
- 2) European Pharmacopoeia 5.0 (2005) , 2.2.40 . Near - Infrared Spectrophotometry
- 3) US Pharmacopeia 30 (2007) , <1119> Near-Infrared Spectrophotometry

멸균과 멸균보증

이 정보는 멸균되어야 하는 물품의 품질관리와 관련된 개념과 원칙에 대한 일반적인 설명을 제공한다.

멸균의 가장 엄격한 정의 하에서, 표본에 생존하는 미생물의 완전한 부재 시에만 오직 멸균된 것으로 간주한다. 하지만, 이러한 정의는 시험이 전체를 대표하지 못하는 현실적 한계 때문에 전체 로트의 물품의 멸균보증을 위해 적용될 수 없다. 그러므로 멸균이 의도된 의약품의 멸균이란 의약품이 오염되었을 가능성이 허용 가능한 수준으로 희박하다는 확률적 용어로 정의되어진다.

그러한 멸균보증 상태는 무균시험에만 의존하지 않고, 적절한 GMP하에서 밸리데이션된 멸균 공정 또는 무균 공정을 통해서만 확립될 수 있다.

밸리데이션에 대한 기본적인 원칙과 멸균절차

1. 공정 장비가 요구된 파라미터 내에서 작동 능력을 가지고 있다는 것을 입증한다.
2. 중요한 제어 장비와 계측기가 공정 장비를 규정된 파라미터 내에서 작동시킬 수 있다는 것을 입증한다.
3. 실제 또는 모의제품을 사용해서 장비의 요구되는 작동범위를 나타냄을 확인하는 반복주기 평가를 수행한다. 공정이 규정된 프로토콜 한계 내에서 수행되었다는 것과, 최종적으로 완료된 반복주기 평가에서 미생물의 생존확률이 규정된 한계보다 크지 않다는 것을 증명한다.
4. 통상적 작동 동안에 밸리데이션 된 공정을 모니터링한다. 필요 시 주기적으로 장비를 재승인하도록 한다.
5. 프로토콜을 완성하고 위의 (1)부터 (4)의 단계를 완료하여 문서화한다.

무균공정을 밸리데이션하기 위한 프로그램의 원칙과 이행은 멸균공정의 밸리데이션 보다 상당히 광범위하다. 무균공정에 있어서, 최종제형을 위한 각 성분은 개별적으로 멸균되고 완제품은 무균적으로 제조되어진다.

멸균공정 또는 무균공정의 적절한 밸리데이션은 멸균분야의 수준 높은 지식과 청정도 관리 기술을 요구한다. 허용가능하고 달성 가능한 멸균 파라미터 한계를 준수하기위해서, 온도, 시간, 압력, 습도, 멸균가스농도, 그

리고/또는 흡수 방사선 같은 중요한 파라미터를 제어하는 적절한 계측기와 장비를 사용하는 것이 필수적이다. 생물학적 지표의 사용은 멸균공정의 밸리데이션 프로그램에서 중요하다. 밸리데이션되고 검증된 방법은 주기적으로 재밸리데이션되어야 한다. 하지만, 재밸리데이션된 프로그램은 반드시 원래의 프로그램만큼 광범위할 필요는 없다.

증기멸균과 같은 전형적인 밸리데이션 프로그램은 다음의 단계별로 수행된다. 우선, 설치 적격성 단계는 제어 장치와 계측기 등이 적절한 디자인되고 교정된 것을 확립하는 것이다. 증기, 물 그리고 공기와 같은 유틸리티의 품질을 증명하는 문서화가 되어야 한다.

운전 적격성 단계에서는 프로토콜에 규정된 비어있는 챔버의 핵심 위치에서 온도 파라미터가 유지되는 것을 확증해야 한다.

보통 온도 프로파일 기록장치를 사용하며, 예를 들어 여러 위치를 측정하는 장치를 이용하여 챔버 내의 온도를 동시적으로 기록한다. 챔버의 설정 온도가 121 °C 이상일 때 빈 챔버에서의 허용가능한 온도범위는 ± 1 °C이다.

밸리데이션 프로그램의 확증 단계는 재료나 물품의 실제 멸균이다. 이 단계에서는 물품의 내부에 삽입되어 온도를 측정하는 장치와 적절한 농도의 생물학적 지표 미생물을 사용한다.

실제 제품으로 증기열 침투와 노출 시간은 멸균공정의 치사율을 결정하는 중요한 요인이다.

밸리데이션 프로그램의 마지막 단계는 프로그램을 수행하는데서 발생된 데이터를 문서화하는 것이다.

최종적으로 멸균된 주사제품은 10^{-6} 의 미생물 생존 확률을 달성해야 한다. 즉, 멸균된 제품이나 제형에 살아있는 미생물이 백만 분에 1 이하이거나 동등하다는 보증에 도달해야 한다.

열에 안정한 물품의 접근 방식은 사전멸균보다 개체수(전형적으로 10^6)와 저항성(전형적으로 D121이 1 분 이상)이 더 큰 미생물 부하에서 10^{-6} 의 생존확률을 달성하기 위해 임계시간(critical time)을 초과하여 설정한다. 하지만, 고온 노출에 손상을 받는 물품의 경우에는, 오버킬(over kill) 접근방식을 사용하는 것은 불가능하다. 후자에서, 멸균주기는 사전멸균된 상당수의 제품시험을 바탕으로, 시간 주기보다 미생물 부하의 개체수와 저항성에 의존한다.

D값은 온도와 같은 특정한 치사 조건에서 미생물 수를

90 % (또는 1 log 또는 1/10의 생존분율)만큼 감소시키는 데 필요로 하는 시간(분)이다. 예를 들면, *Geobacillus stearothermophilus* 포자는 정의된 조건, 즉 121 °C에서 D값이 1.5 분이다.

만약, 같은 조건에서 12 분간 처리된다면 치사율 입력이 8D라고 볼 수 있다. 제품에 이 치사율 입력을 적용하는 효과는 초기의 미생물 부하에 의존한다. 만약 제품의 미생물 부하가 10^2 이라면, 2D의 치사율 입력은 $1(10^0)$ 만큼의 미생물 부하를 산출하고, 부가적인 6D는 10^{-6} 의 계산된 미생물 생존확률을 산출한다.

일반적으로, 밸리데이션된 멸균 주기 아래에서 물품이 도달해야 하는 생존확률은 생물학적 지표와 완전한 상관성을 갖기 어렵다.

그러므로, 생물학적 지표의 저항성이 멸균된 물품의 본래 미생물의 저항성보다 더 커야 한다.

최악조건 가정을 만들기 위하여 열 저항성이 큰 생물학적 지표를 처리하는 것이 적절하다.

위의 예에서, 만약 앞서의 제품이 10^2 의 미생물 부하를 가진다면 12 분 주기는 멸균에 적합하다고 볼 수 있다.

하지만, 만약 원래의 지표가 10^6 의 미생물라면 실제로 10^{-2} 의 생존확률이 예측되어진다. 즉, 생물학적 지표의 100 분의 1은 양성 결과를 산출할지도 모른다.

이러한 경우는 적절한 생물학적 지표의 선택에 의해 회피할 수 있다.

밸리데이션의 특정 프로그램이 바뀌었을 때, 이러한 조건에서 측정되거나 확인된 *Geobacillus stearothermophilus*의 D값은 재확인되어야 한다. 특정한 멸균공정을 위해 선호되는 생물학적 지표의 D값을 결정하는데 fractional cycle 방식을 사용할 수 있다.

fractional cycle 방식은 또한 미생물 부하의 저항성을 평가하는데 사용되어질 수 있다. fractional cycle은 미생물 수의 저하나 fraction negative의 달성으로 연구된다.

이러한 수들은 생산조건에서 공정 중 치사정도를 결정하는데 사용된다. 데이터는 적절한 멸균 주기를 확립하기 위해 적격성이 확보된 생산 장비에 사용된다.

*Geobacillus stearothermophilus*와 같은 적합한 생물학적 지표는 또한 통상적인 멸균 동안에도 사용되어질 수 있다. 어떠한 미생물 부하에 근거한 멸균 공정은 충분한 미생물의 저항성과 주기적인 평가가 필

요하다.

멸균 방법

이 장에서는, 여과에 의한 미생물의 제거와 무균 공정을 위한 가이드라인을 포함하여 5 가지의 최종 멸균 방법을 기술한다. 하지만, 현대의 기술적 발달로 인하여 추가적인 다른 멸균방법의 사용이 가능해졌다.

이것은 고온에서의 증공 성형, 포화 증기 외의 습열 멸균 방식, 자외선 조사, 무균공정에서의 온라인 연속식 충전방식을 포함한다.

주어진 제형이나 구성성분에 대한 적절한 멸균 공정의 선택은 멸균 기술과 멸균될 물품에 대한 멸균 공정의 효과와 관련된 높은 수준의 지식을 필요로 한다.

증기 멸균

가압하에서 포화된 증기를 사용하는 열 멸균 공정은 오토클레이브라고 불리는 챔버에서 수행한다. 이것은 멸균공정에서 가장 폭넓게 사용되어진다. 작동의 기본적인 원칙은 멸균 챔버 내부의 공기가 포화 증기로 완전하게 대체되어지는 것이다. 챔버 내부로부터 공기를 더 효과적으로 대체하기 위해서, 멸균 주기는 공기와 증기 배출 단계를 포함해야 할 수도 있다.

주어진 제품 또는 원료를 위한 멸균 주기의 설계나 선택은 열에대한 불안전성, 열 침투, 밸리데이션 프로그램 하에서의 다른 요소에 의존한다.

멸균주기 파라미터의 설정 이외에, 멸균대상이 121 °C에 노출된 상응시간의 개념인 F_0 를 활용한다.

특정 온도에서 F_0 값은 121 °C에서 제공하는 치사율과 동등한 값을 제공하는데 요구되는 시간이다. 현대의 오토클레이브는 일반적으로 종래의 밸브시스템보다 민감한 조절이 가능한 시스템으로 작동한다. 하지만 재래의 장치와 기기를 이용한 방식도 그 요구되는 정밀성과 제어수준에 도달하기 위해 업그레이드하여 활용할 수 있다. 이 때에 챔버와 스팀 재킷 안정적 사용이 가능하고, 온전한 열 분포가 이루어 져야 한다.

건열멸균/발열성 제거

건열멸균 공정에 의한 유리 용기 등의 물품의 멸균은 터널형이나 오븐형 배치 공정에 의해 수행될 수 있다. 건열 멸균/발열성제거 시스템은, HEPA 필터로 여과된 가열 공기가 공급되고, 대류나 방사에 의해 균

일하게 분포되며, 모든 중요한 파라미터를 감지하고 모니터링하는 송풍 시스템을 사용한다. 장치가 250 °C 이상에서 작동하고 있을 때, 빈 챔버 상태에서의 허용가능 온도 분포 범위는 ± 15 °C이다.

앞서의 배치 공정에 비해 연속식 터널 시스템은 훨씬 짧은 머무름 시간(dwell time) 때문에 배치 공정을 위해 명시된 것보다 더 높은 온도를 필요로 한다. 연속식 공정은 보통 무균 충전 작동 전에 급속한 냉각 단계를 필요로 한다. 적격성 평가와 밸리데이션 프로그램에서, 온도의 균일성을 위한 파라미터들과 머무름 시간이 확립되어야 한다.

건열 멸균공정 시스템에서의 발열성제거는 생물학적 지표의 불활성화보다 어려운 도전이기 때문에, 발열성 제거의 밸리데이션이 증명된다면 일반적 건열멸균 공정을 밸리데이션할 때에는 생물학적 지표를 포함할 필요가 없다.

건열멸균에서 3 log 이상의 저하는 발열성 제거에 적합한 수준이고, 이것이 성공적으로 증명될 때 멸균 역시 보증이 가능하다. 발열성제거 테스트는 전형적으로 표준 엔도톡신을 접종하여 수행한다.

그리고 물품들은 LAL 어세이를 이용하여 엔도톡신에 노출 시킨 후에 잔류량을 평가한다. 엔도톡신 분석에 대한 추가적인 정보를 위해서는 박테리아 엔도톡신 시험을 참고한다.

가스 멸균

가스 멸균은 멸균되어야 할 물품이 증기 멸균이나 건열 멸균 공정의 높은 온도에서 견딜 수 없을 때 자주 이용된다.

가장 흔히 사용되는 가스 멸균 방식은 에틸렌 옥사이드(ethylene oxide)이다. 가연성, 돌연변이 유발, 그리고 특히 염소이온을 함유하는 물품과 함께 멸균처리될 때 독성 물질의 잔류 가능성은 에틸렌 옥사이드의 단점들이다.

가스 멸균 공정은 일반적으로 증기멸균의 오토클레이브와 유사하게 설계 되지만, 추가적인 압력과 진공 조절이 가능한 챔버에서 수행되어진다.

이 멸균기를 사용하는 시설들은, 적절한 멸균후 탈기, 미생물 모니터링, 잠재적 가스 노출이 최소화 되도록 장치가 설계되어야 한다.

에틸렌 옥사이드를 사용하는 멸균공정의 밸리데이션은 앞서 논의된 것에 따를 수 있다. 하지만, 이 프로

그럼은 온도와 더불어 습도, 진공/양압, 그리고 에틸렌 옥사이드 농도를 적절한 파라미터에 의해 제어해야 하기 때문에 다른 멸균 방법에 비해 더 포괄적이다.

전체 주기동안 챔버 내 모든 중요한 공정 파라미터들이 적절하다는 것을 증명하는 것은 중요하다. 에틸렌 옥사이드 챔버에서 미생물 부하의 배치 이전에 설정하는 온도에서 유지시간 (holding time)을 최소화하기 위해, 요구되는 함습에 미리 이르게 조정하는 것이 필요하다. 밸리데이션은 일반적으로 Bacillus atrophaeus의 포자처럼 적절한 생물학적 지표가 접종된 제품을 사용하여 수행한다. 밸리데이션을 위해서 제품 또는 모의제품을 전체 챔버에 적재시킨다. 수분과 가스농도의 모니터링은 지식과 경험을 보유한 자가 담당해야 그 측정과 작동, 유지를 정교하게 할 수 있다. 또한 생물학적 지표는 일반적인 실행들을 모니터링하는데도 사용된다.

생물학적 지표는 접종된 제품이나 모의제품을 사용하는 에틸렌 옥사이드 멸균 주기 설계에서 미생물 생존 확률을 확립하기 위해서 사용한다.

에틸렌 옥사이드 멸균의 주요한 제한 요인들 중 하나는 멸균을 필요로 하는 제품의 가장 깊숙한 부분에 확산시키는 능력이다. 그러므로 챔버 설계와 챔버 부하 패턴은 가스 침투가 완전하게 허용되어야 한다.

공정 개발의 완전한 설명, 밸리데이션 그리고 에틸렌 옥사이드 멸균 공정의 일상적 제어를 위해 ISO 11135를 참고하도록 한다.

이온화 방사선에 의한 멸균

열 멸균을 견딜 수 없는 의료기구의 급속한 확대와 에틸렌 옥사이드의 안전에 대한 관심은 방사선 멸균의 이용을 증가시키게 되었다. 또한 이 방식은 약리학적 활성성분과 최종 제형에 적용될 수도 있다. 방사선에 의한 멸균의 장점은 낮은 화학적 활성, 낮은 잔류물, 그리고 제어할 변수들이 적다는 것이다. 사실, 방사선 멸균은 정밀히 측정될 수 있는 흡수선량을 제어한다는 특징이 있다.

밸리데이션을 위해서는 멸균 보증이 가능한 수준의 방사선량을 설정하고 그 안전성을 입증해야 한다. 방사선은 대상 물품의 온도를 최소로 증가시키지만, 플라스틱과 유리 재질의 어떤 것에도 영향을 줄 수 없다.

이온화 방사선의 2가지 종류는 방사선 동위원소의 붕괴(감마선)와 전자 빔 방사선에 의한 것이다. 멸균 보증을 위해 산출된 방사선량은 최소, 최대 선량 설정 범위 내에서 멸균 대상의 물품의 변성이 허용되는 수준이어야 한다. 공정 개발, 밸리데이션 그리고 이온화 방사선 공정의 일반적 제어는 ISO 11137-1,-2, 그리고 -3을 참고하도록 한다.

여과 멸균

여과에 의한 액체의 멸균은 개별적인 공정으로서 파괴적인 메커니즘에 의존하는 다른 멸균 방식과는 다르다. 여과는 함유하고 있는 미생물의 물리적 제거에 의하기 때문에 열에 불안정한 용액의 멸균을 위해 자주 사용된다.

필터 조립체는 일반적으로 하우징에 장착되거나 고정된 다공성 매트릭스로 구성된다. 여과재의 유효성은 필터 포어(pore)의 크기, 사전여과 미생물의 부하, 필터 매트릭스 내의 미생물의 흡착이나 여과 메커니즘에 의존한다.

여과가 메커니즘에 있어서 더 중요한 구성요소임을 보이는 근거가 있다. 만약, 대안적 여과공정을 고려할 때는 섬유질 필터와 석면 필터는 피해야 한다. 섬유질 필터가 요구되는 경우에는, 해당 공정의 초기 여과 단계 이후에 비섬유질 필터로 대체해야 한다.

필터 평가는 여과막의 구멍 크기와 분포에 의한 것이 아니라, 필터 종류에 따른 여과막의 명목상의 능력을 나타내는 여과등급을 따른다.

현재 멸균여과기는 “여과기는, 적절히 밸리데이션될 때, 유체 흐름으로부터 모든 미생물들을 제거하고 멸균배수를 생산할 것이다.” 라고 정의된다. 여과 등급이 다른 방식, 즉, 다양한 크기의 라텍스 포어(pore)를 보유함에 의해서 평가될 때, 미생물의 성질에 기초한 멸균 여과기의 명목상 여과등급과 다르다.

여과 될 제품의 특성(특히, 잠재적인 생물부하를 고려하여)을 고려하여, 특정한 목적에 올바른 여과등급의 필터를 선택하는 것은 사용자의 의무이다. 사용자가 여과 능력을 확립하기 위해 여과 능력 시험을 반복하는 것은 현실적으로 어렵다. 미생물 부하시험 (microbial challenge test)는 제조된 여과막을 대상으로 제조 조건 아래에서 우선적으로 실시한다.

사용자는 제조하는데 있어서 사용된 여과 파라미터들이 미생물의 여과에 상당한 영향을 주는 것인지를 결

정해야 한다.

여과 공정의 밸리데이션에 있어서 제품 적합성, 약의 흡착, 보존제 또는 다른 첨가제, 그리고 초기에 배수된 엔도톡신의 함량은 중요하게 다루어야 할 사항이다.

여과 공정의 효율성은 여과될 용액의 미생물 부하에 의해 영향을 받기 때문에, 여과 전에 용액의 미생물 오염 수준을 결정하는 것은 여과 압력, 여과 속도, 그리고 여과 단위 특성들과 같은 파라미터들의 확립을 위해 중요한 것들이다.

그러므로 필터-보유 능력(filter-retaining capability)을 설명하는 다른 방식은 로그 저하 값(log reduction value, LRV)의 사용이다.

예를 들어, 특정 중을 10^7 의 미생물만큼 보유할 수 있는 $0.2 \mu\text{m}$ 필터는 언급된 조건 아래서 7 이상의 LRV를 가질 것이다.

선택된 하우징과 필터 조립체(filter assemblies)는 적합성(compatibility)과 완전성(integrity)을 위해 우선 밸리데이션 되어야 한다. 제조자가 다른 여과막을 사용하여 조립체를 만드는 것은 가능하지만, 이 조립체의 적합성은 먼저 밸리데이션 되어야 한다. 추가적으로, 여과막의 제조자에 의해서만 수행될 수 있는 시험들이 있다. 이들은 미생물의 부하시험(challenge test)을 포함하며, 각각의 여과막 제조자에 의한 시험 결과는 그 여과막의 사용자들에게 제공되어야만 한다.

멸균 목적을 위한 여과는 보통 $0.2 \mu\text{m}$ 이나 그 보다 작은 명목상의 포어(pore) 크기 등급의 여과막을 가지는 조립체로 수행한다. 막필터 조립체는 사용 전에 초기의 완전성을 위해 시험해야 하고, 그리고 전체 여과 공정을 통해 완전성을 유지하는지를 증명하기 위해서 여과 공정이 완료된 후에도 시험해야 한다. 전형적인 완전성 시험은 포점 시험(bubble point test), 확산 기류 시험(diffusive airflow test), 압력 유지 시험(pressure hold test), 그리고 전반 유동 시험(forward flow test)이다.

단일방향 무균 공정

비록 제형으로써 최종 충전되거나 포장된 제품의 멸균은 많은 경우에 미생물 오염을 최소화하기 위하여 선호되는 공정이라는 것에는 일반적으로 동의할 수 있다. 하지만, 최종적으로 멸균되는게 아니라 일련의

무균공정으로 제조되어야 하는 계열의 제품이 상당 수 있는 것도 사실이다.

무균공정은 중간 공정의 대량제품 또는 구성성분에 살아있는 미생물이 없음을 보일 수 있어야 하고, 살아있는 미생물의 유입을 막을 수 있도록 설계되어야 한다.

무균공정으로 생산된 멸균 제품과 사후 멸균 제품 사이의 근본적인 차이는 밸리데이션이 가능한 단계의 유무이다.

결과적으로, 무균적으로 충전된 무균 제품은 허용가능한 멸균 보증 수준이 달성되었다는 것을 확립하기 위해 위험 평가 시스템을 사용해야 한다.

현재의 기술은 개별적인 장치 시험을 기초로 적절한 안전성 평가를 제공할 수 없다. 환경 모니터링과 공정 시뮬레이션이 오염된 최종 제품과 직접적으로 관련 있다는 것을 보여주지 못한다.

최종제품의 파괴 시험(멸균 테스트)은 오직 많은 로트의 제품 중 매우 작은 비율만 시험할 수 있어서 극도로 오염된 로트만을 감지할 수 있다.

무균 공정 의약품은 앞서 설명된 공정 중 하나에 의해 멸균된다. 예를 들어, 만약 여과 가능한 액체라면 대량 제품은 여과에 의해 멸균된다.

최종 빈 용기도 열에 의해 멸균되어 질것이다. 유리 바이알을 위해서는 건열 멸균이 활용되고, 고무 마개를 위해서는 오토클레이브가 사용되어진다. 중요한 관심사는 최종 제품으로 생산하기 위해 무균 충전 작업 동안에 사전 멸균된 구성요소들이 노출되는 중간 공정의 환경이다.

적절히 설계되고, 밸리데이션되고, 그리고 유지되는 충전이나 다른 무균 공정 시설을 위한 요구조건은,

- (1) 공기 공급 장치의 효율적인 유지를 가능하게 하는 적절한 설계와, 살아 있거나 살아있지 않은 입자들을 적절히 제어하는 공기 환경과 직결된다.
- (2) 적절한 가운과 장비를 갖춘 훈련된 작업원이 제공되어야 한다. 바람직한 미생물학적 품질의 공기 환경은 높은 수준의 공기 여과 기술을 활용하여 달성될 수 있다. 그 시설은 일차적(노출된 물품 부근에), 이차적(무균 공정이 수행되어지는 곳) 방어 시스템을 포함해야 한다.

적절히 설계된 무균 공정 시설이나 무균 충전 지역을 위해, 보통의 오염제거를 견딜 수 있는 벽과 천장, 그

리고 구멍이 없고 부드러운 표면 특성도 고려되어야 한다. 적절히 설계된 무균 공정 시설이나 구역을 달성하기 위해서, 개인을 위한 적절한 공간의 탈의실과 멸균복의 저장고, 최종 무균 공정실의 작업 준비실, 필요시 에어락(air lock)과 공기 샤워 (air shower) 장치들, 방 사이에 적절한 차압유지, 무균 공정실에서 가장 높은 양압 유지, 노출된 제품이나 구성 요소의 직접 부근에서 단일 방향류를 유지, 그리고 거기에 여과된 공기 노출, 적절한 공기 환기 횟수, 적절한 온도와 습도 제어, 문서화된 위생 프로그램 등이 고려되어야 한다. 작업원의 노출된 피부를 덮기 위하여, 위생적인 가운, 장갑의 착용에 대한 교육을 실시하여야 한다.

무균 공정과 시설의 증명과 밸리데이션은 공기 여과 시스템의 효율성을 확립하고, 미생물 환경을 모니터링하는 방법을 사용하고, 그리고 시뮬레이션되는 제품으로써 무균 배양 배지를 사용하여 달성할 수 있다.

무균 시설의 모니터링은 부유 입자와 미생물 환경의 모니터링뿐만 아니라, 주기적인 HEPA 필터 평가와 테스트를 포함해야 한다. 주기적인 배지충전이나 공정시뮬레이션 시험을 수행해야 한다.

로트들(Lots)의 멸균 시험

만약 해당 로트의 완제품 중에 적은 퍼센트에만 오염이 존재한다면, 무균 시험이 미생물 오염을 감지할 수 없다는 것을 알아야 한다. 왜냐하면 명시된 수의 시료에 대한 평가는 상당한 통계학적 한계로 인해 전체를 대변할 수는 없다. 하지만, 이렇게 내재하는 한계는, 모든 완제품의 미생물학적 품질을 확인하기 위한 비파괴적인 대안을 제공할 수 없고, 시료 수를 상당히 증가시키는 것은 현실적으로 어렵기 때문에 받아들여져야 한다.

정제의 경도

개요

약물 전달 시스템으로서의 정제(tablet)는 신속 분해형(rapidly disintegrating), 저속 분해형(slowly disintegrating), 붕괴형(eroding), 저작형(chewable), 로젠지형(lozenge) 등 다양한 형식으로 제공된다. 각각의 형식은 결합(bonding), 구조 및 압축된 매트릭스의 무결성(integrity)과 관련된 모종의 요구사항이 존재한다. 정제는 제조공장, 의약품 유통 시스템 및 최종사용자(환자/소비자) 단계에서의 취급 및 운송 시 가혹한 환경을 견딜 수 있어야 한다. 코팅, 포장, 인쇄 등과 같은 제조공정은 상당한 정도의 응력이 결부될 수 있는데, 정제는 그러한 응력을 견딜 수 있어야 한다. 이러한 이유로 정제의 기계적 강도는 상당히 중요하며 일상적으로 측정된다. 정제의 강도는 제품개발 기준 및 품질관리 사양의 역할을 한다.

회전하는 드럼에서 정제를 낙하시켜 부스러짐 및 표면 마모에 대한 내성을 측정하는 것은 정제가 기계적 응력을 견딜 수 있는 능력을 측정하기 위해 통상적으로 실시되는 시험 중 하나이다. 낙하 후 손실된 중량의 백분율은 정제의 마손도(friability)라고 한다. 마손도를 시험하기 위한 표준 방식 및 장비는 일반정보 <1216> 정제의 마손도(Tablet Friability)에 기술되어 있다.

정제의 기계적 무결성을 시험할 수 있는 또 다른 측정 기준은 파정력(破錠力·breaking force)이다. 파정력이란 특정 평면에서 정제를 파괴시키는 데 필요한 힘을 말한다. 일반적으로 정제를 두 압반(platen) 사이에 놓고 하나의 압반을 이동시켜 정제의 파괴를 일으키기에 충분한 힘을 가한다. 일반적인 원형(횡단면이 둥근) 정제의 경우, 정제의 지름을 가로지르는 하중(“직경하중”이라고도 함)이 발생하며 해당 평면에서 파괴가 발생한다.

약학 문헌에서는 정제의 파정력을 통상적으로 “경도(hardness)”라고 칭하지만, 이 용어는 의미를 오도할 수 있다. 재료과학 분야에서 “경도”라는 용어는 어떤 표면이 소형 탐침에 의한 관통 또는 함입(indentation)에 견딜 수 있는 정도를 말한다. “파쇄강도(crushing strength)”라는 용어도 정제의 압축하중 내성을 기술하는 데 빈번하게 사용된다. 이 용어는 “경도”보다는 시험의 진정한 성격을 더욱 정확하게 기술하지만, 시험

과정에서 정제가 실제로 파쇄된다는 의미를 내포하고 있다(파쇄되지 않는 경우가 많음). 또한 “강도(strength)” 라는 용어는 물리학 분야에서 응력(예: 인장강도)을 기술하는 데 사용되는 경우가 많기 때문에 문제시될 수 있다. 따라서 본 논의에서는 “과정력” 이라는 용어를 사용하고자 한다.

과정력의 측정

초창기의 측정장치는 일반적으로 수동으로 작동되었다. 예컨대 Monsanto(또는 Stokes) 경도 시험기는 스프링 게이지와 나사를 통해 두 개의 조(jaw) 사이에 있는 정제를 압축하는 방식을 바탕으로 한다. Pfizer 경도 시험기는 집게처럼 생긴 장치에 정제를 수직으로 탑재하여 압착하는 방식이다. 한편 Strong Cobb 경도 시험기는 초기에 수동으로 작동되다가 이후 모터구동 방식으로 바뀐 소형 유압펌프의 작용을 통해 파괴하중이 가해지는 방식이다. 이들 장치가 지닌 문제점은 작업자의 하중속도 가변성, 올바른 설치 및 보정(calibration) 상의 어려움과 관련되어 있다. 반면 현대식 시험기는 기계식 드라이브, 과정력 측정을 위한 변형 게이지(strain gauge) 기반형 로드셀(load cell) 및 전자식 신호처리장치를 갖추고 있기 때문에 선호된다. 그러나 과정력의 분석적 측정을 위해 이러한 현대식 시험기를 사용할 때에는 몇 가지 중요한 사항을 고려해야 한다. 이제부터는 해당 사항들에 대해 다루고자 한다.

압반

압반들은 서로 평행을 이루어야 한다. 또한 압반의 표면은 부드럽게 연마되어 있어야 하며, 이동 방향과 수직을 이루는 부분이 정밀연삭(precision-ground) 되어 있어야 한다. 압반 이동 시에는 수직성(perpendicularity)이 유지되어야 하며, 하중이 적용되면서 구부러짐이나 비틀림 변위(displacement)가 없는 메커니즘이어야 한다. 접촉면은 정제가 접촉하는 영역보다 커야 한다.

하중의 속도 및 일관성

압반의 이동 속도 또는 압축력이 가해지는 속도(하중속도)는 일정해야 한다. 일정한 하중속도를 유지하면 압축하중의 급속한 생성을 방지함으로써, 통제되지 않은 파쇄나 전단파괴(shear failure) 및 과정력 측정상의 가변성 증가 위험을 낮출 수 있다. 그러나 일정한 하중

속도의 측정은 정제 생산의 실시간 모니터링에 적용하기에는 너무 느릴 수 있다.

압축하중이 가해지는 속도는 결과에 상당한 영향을 미칠 수 있다. 정제의 파괴에 시간 의존적 공정이 결부될 수 있기 때문이다(1). 정제 매트릭스가 하중속도의 차이에 어떤 반응을 보이는가는 파괴 메커니즘에 따라 다르다. 낮은 변형 속도에서는 일부 소재에 연성파괴가 발생할 수 있는 반면, 높은 변형 속도에서는 취성파괴가 발생할 가능성이 크다. 연성파괴에서 취성파괴로의 이행은 과정력의 증가가 수반하게 된다. 단순히 정제를 파쇄하기만 하는 장치는 민감도가 부족하기 때문에 기본적으로 재현성이 높은 데이터를 생성시킬 가능성이 있다.

시험은 일상적으로 보정된 장비와 일관성을 유지한 채 실시되어야 한다. 설계 또는 제조업체가 다른 시험 유닛으로 변경할 때에는 변경 전과 변경 후 유닛 모두에서 유사한 응력이 유사한 방식으로 적용되도록 하기 위해 데이터를 비교해야 한다. 현재 입수할 수 있는 장비는 일정 하중속도가 초당 20뉴턴(N) 이하이거나 압반의 일정 이동속도가 초당 3.5 mm 이하이다. 통제된 상태에서 일관성을 보이는 파괴는 시험 절차상의 주요 속성에 해당한다. 결과의 비교가능성을 보장하기 위해서는 하중속도 또는 압반 이동속도가 동일한 조건에서 시험이 실시되어야 한다. 이러한 두 가지 하중 적용 시스템마다 모종의 장점이 존재하므로 두 방식 모두 실제로 사용되고 있다. 아울러 특정 시험 상황 및 평가되는 정제 매트릭스의 유형별로 상이한 제약조건이 발생하기 때문에 어떤 시스템이 절대적으로 우월하다고 단언할 만한 근거가 없다. 일반정보를 다루고 있는 본 장에서는 두 접근법 모두를 고려할 것을 제안한다.

시험 방식별로 특정 정제 시료에 대해 수치적으로 상이한 결과가 도출될 수 있기 때문에 정해진 과정력과 더불어 하중의 적용 속도 또는 변위 속도를 지정해야 한다.

정제의 기하학적 구조와 질량이 과정력에 미치는 영향

과정력의 측정값은 정제의 크기나 형태가 고려되어 있지 않다. 같은 소재이지만 더 두꺼운 정제를 상대적으로 얇은 정제와 동일한 조건하에서 동일한 툴링 형태(tooling shape)와 최대 힘을 적용하여 압축하면 더 많은 과정력이 요구될 것이다. 정제의 배치방향(orientation)과 파괴는 해당 제형의 개발 과정에서 사

용된 것과 일관된 방식으로 발생해야 한다. 직접적인 비교를 위해(다시 말해, 데이터의 정규화 없이) 과정력의 측정은 크기 및 기하학적 구조가 동일하고 시험장비 상에서 일관된 배치방향을 유지하는 정제들을 대상으로 실시해야 한다.

정제의 배치방향

분할선이 없는 원형 정제의 지름 방향 압축 시 정제의 배치방향은 명확하다. 다시 말해, 지름을 가로질러 압축이 발생할 수 있도록 정제를 압반 사이에 배치하는 것이다. 그러나 형태가 독특하거나 복잡한 정제는 과정력 측정을 위한 명확한 배치방향이 없을 수 있다. 과정력은 시험기 내의 정제 배치방향의 영향을 받을 수 있기 때문에, 결과의 비교가능성을 보장하기 위해서는 표준적인 방향으로 배치하는 것이 가장 바람직하며, 가급적 작업자들이 가장 용이하게 재현할 수 있는 방향으로 배치해야 한다. 일반적으로 정제는 지름을 가로지르거나 가장 긴 축과 평행인 방향으로 시험한다. 분할선이 있는 정제는 두 가지 배치방향이 가능하다. 분할선과 압반의 면이 수직을 이루도록 배치하는 경우, 분할선이 확대되면서 인장파괴가 발생할 가능성이 높다. 이를 통해 매트릭스의 구조에서 가장 취약한 지점의 강도에 대한 정보를 확보할 수 있다. 반면 분할선이 압반의 면과 수평을 이루도록 배치하는 경우에는 매트릭스에 대한 더욱 일반적인 정보를 얻을 수 있다.

캡슐형 정제 또는 분할선이 있는 정제는 3점 굽힘 시험을 통해 가장 효과적으로 파괴될 수 있다(2). 압반에 설치되거나 압반을 대체하는 피팅(fitting)이 정제의 양 끝을 지지하고, 지지되지 않는 정제 중간지점의 반대편 면으로 파괴하중이 적용된다. 피팅은 경도 시험기 공급 업체에서 입수할 수 있다.

단위, 분해능 및 보정

일반적으로 현대식 과정력 시험기는 킬로폰드(kp) 또는 뉴턴(N)으로 보정되어 있다. 이러한 힘의 단위들 간의 관계는 다음과 같다(3). $1 \text{ kp} = 1 \text{ 킬로그램포스 (kgf)} = 9.80 \text{ N}$. 시험 결과는 의사소통을 촉진할 수 있도록 표준적인 힘의 단위로 표시되어야 한다. 일부 과정력 시험기는 Strong Cobb 유닛(SCU)으로 된 측정 단위를 제공하기도 하는데, 이는 Strong Cobb 경도 시험기가 통상적으로 사용되던 시대의 유산이다. SCU와 N 또는 kp 간의 변환은 주의를 기울여야 하는데,

SCU가 유압장치에서 기인한 것이고 압력을 나타내기 때문이다.

일반적으로 현대식 과정력 시험기는 디지털 판독 시스템을 갖춘 전자식 설계로 되어 있다. 또한 일부 유닛은 프린터가 통합되어 있거나 별도의 프린터와 인터페이스를 구성할 수 있다. 과정력은 1 N 이내의 단위로 판독 가능해야 한다.

과정력 시험기는 정기적으로 보정해야 한다. 장치의 기계적 구조뿐만 아니라 힘 센서(force sensor)도 고려해야 한다. 힘 센서의 경우, 정적 방식이나 동적 방식을 사용하여 완벽한 측정범위(또는 최소한 시료 측정에 사용되는 범위)를 1 N 단위의 정밀도로 보정해야 한다. 일반적으로 정적 보정은 추적 가능한 카운터웨이트(counterweight)를 사용하여 최소 3개의 지점을 점검하여 직선성(linearity)을 평가한다. 동적 보정은 추적 가능한 표준 로드셀을 압반 사이에서 압축시키는 방식을 사용한다. 또한 과정력 시험 장치의 기능적 보정에서는 하중의 적용 속도 또는 변위 속도 및 그러한 속도의 일관성이 압반의 이동범위 전체에 걸쳐 지정된 허용 오차 이내에 있는지 확인해야 한다.

시료의 크기

평균적인 과정력의 측정에 충분한 통계적 정밀도를 확보하기 위해서는 최소 6개의 정제 시료를 시험해야 한다. 공정 또는 제품의 품질관리 목적을 달성하기 위해서는 과정력의 평균값만으로 충분할 수 있다. 과정력이 특별히 중요한 요소인 경우에는 평균값과 더불어 개별 과정력 수치도 접근 가능해야 한다.

인장강도

인장강도의 측정은 압축된 소재의 기계적 강도에 대한 더욱 근본적인 측정치를 제공하며 정제의 기하학적 구조를 고려한다. 정제가 인장 시 파괴되면 해당 과정력은 인장강도의 계산에 사용할 수 있다. 다만 이 방식은 단순한 형태의 정제에만 실용적이다. 납작한 원형 정제(직원기동형)가 직경압축 상태에서 명확하게 반으로 쪼개짐으로써 인장 시 파괴가 발생하면 해당 과정력은 다음과 같은 등식을 통한 인장강도 계산에 사용될 수 있는데(4), 이는 원기동형 정제에만 적용된다.

$$\sigma_x = 2F/\pi DH$$

위 등식에서 σ_x 는 인장강도, F는 과정력, D는 정제의 지름, 그리고 H는 정제의 두께를 가리킨다. 인장 시 파괴되는 정제만이 고려되기 때문에 데이터는 일관된 방식으로 파괴되는 정제들에 근거하게 된다. 따라서 일반적인 파괴강도 시험에 비해 데이터의 재현성이 향상된다. 또한 등식에 지름과 두께가 모두 포함되어 있기 때문에 데이터가 정제의 크기와 관련하여 정규화된다. 이 등식의 유도는 표준 텍스트에서 발견할 수 있으며(5, 6), 탄성이론(elastic theory) 및 다음과 같은 가정에 근거한다.

1. 정제가 등방성 물질이다.
 2. 훅의 법칙(Hooke's Law)을 따른다.
 3. 압축 시 탄성계수와 인장 시 탄성계수가 동일하다.
 4. 최적점(ideal point) 하중이 발생한다.
- 위의 유도식을 등글고 불록한 정제로 확장하면 다음과 같은 등식이 유도된다.

$$\sigma_x = (10F/\pi D^2) \times [(2.84H/D) - (0.126H/W) + (3.15W/D) + 0.01]^{-1}$$

위 등식에서 σ_x 는 인장강도, F는 과정력, D는 정제의 지름, H는 정제의 두께, 그리고 W는 중앙 원기둥의 두께(정제 벽의 높이)를 가리킨다.

현대식 모터구동 과정력 시험기의 완만하고 일정한 하중속도는 인장파괴를 촉진한다. 그러나 파쇄가 발생하고 압반 표면과의 인터페이스에서 전단파괴가 유도되기 때문에 최적점 하중이 발생하지 않을 수 있다. 압반에 패딩(padding)을 추가하면 접촉점에서의 전단을 방지하고 정확한 인장파괴를 유도할 수 있다. 이러한 맥락에서 패딩의 추가는 고도의 정밀한 측정이 요구될 때 강력히 권고되는 방식이다. 패딩은 정확한 근원점(point-source)에서의 힘 적용이라는 가정에서 크게 벗어나지 않을 정도로 얇아야 한다. 또한 패딩은 변형(deformation)이 시험장치에 의해 측정되는 힘의 일부가 되지 않도록 쉽게 함몰(collapse)해야 한다. 다수의 시료를 측정하는 더욱 일상적인 상황에서 패딩을 추가하면 이전 시험에서 사용된 시료의 분말이 함몰성 패딩 매트릭스에 박혀 있어 해당 매트릭스의 특성이 변화함으로써 부정확한 측정을 야기할 수 있다. 빈번하고 일상적인 패딩 교체에 대한 규정이 없는 경우에는 시험 조건의 일관성 유지를 위해 패딩을 사용하지 않는 것도 용인 가능한 방식으로 간주될 수 있다.

정제의 굽힘 시험은 정제의 인장강도를 측정할 수 있는 또 다른 방식이다. 최적의 하중 조건하에서, 한쪽 면의 지지되지 않는 중간지점으로 파괴하중이 적용되면 반대쪽 면에서 순수한 인장응력이 생성된다. 정제가 직원기 동형이고 3점 굽힘 시험을 받는 경우, 인장강도는 다음과 같은 등식을 사용하여 추정할 수 있다(9).

$$\sigma_x = 3FL/2H^2D$$

위 등식에서 L은 지지점 사이의 거리를 가리키며 다른 문자들은 앞서 정의한 바 있다. 이 등식에서 사용된 가정은 직경압축을 통한 인장강도의 계산에서 사용된 가정과 같다. 그러나 굽힘 및 직경압축에 의해 각각 측정된 인장강도는 최적점 하중이 발생하지 않거나 시험 도중 전단파괴가 유도될 수 있기 때문에 서로 일치하지 않을 수 있다.

참고문헌

1. Davies, P.N.; Newton, J.M. In *Pharmaceutical Powder Compaction Technology*; Alderbom, G., Nystrom, C., Eds.; Marcel Dekker: New York, 1995; Chapter 7.
2. Gold, G.; Duvall, R.N.; Palermo, B.T. New instrumentation for determining flexure breaking strength of capsule-shaped tablets. *J. Pharm. Sci.* 1980, 69(4), 384-386.
3. Diem, K., Ed. *Documenta Geigy, Scientific Tables*, 6th ed.; Geigy Pharmaceuticals: Ardsley, New York, 1969; 214.
4. Fell, J.T.; Newton, J.M. Determination of tablet strength by the diametral-compression test. *J. Pharm. Sci.* 1970, 59(5), 688-691.
5. Tomoshenko, S. *Theory of Elasticity*; McGraw-Hill: New York, 1934; 82-85, 104-109.
6. Forcht, M.M. *Photoelasticity*; John Wiley & Sons: New York, 1948; 2, 32-39, 118-129.
7. Stanley, P.; Newton, J.M. The tensile fracture stress of capsule-shaped tablets. *J. Pharm. Pharmacol.* 1980, 32(12), 852-854.
8. Pitt, K.G.; Newton, J.M.; Stanley, P. Tensile fracture of doubly-convex cylindrical discs

under diametral loading. J. Mater. Sci. 1988, 23, 2723-2728.

9. Pitt, K.G.; Newton, J.M.; Richardson, R.; Stanley, P. The material tensile strength of convex-faced aspirin tablets. J. Pharm. Pharmacol. 1989, 41, 289-292.

결정다형

결정다형은 고체상태와 관련된 현상이다. 이것은 고체상태의 화합물이 같은 화학조성을 가지면서 다른 결정형태로 존재하려는 성질이다. 비결정성 고체 상태로 존재하는 물질은 무정형이라고 한다.

이 현상이 화학 원소(예를 들어, 황)에서 발생될 때는, 다형성 대신 동소체라는 용어가 쓰인다.

슈도폴리모피즘(Pseudopolymorphism)이라는 용어는 용매화물(수화물 포함)을 설명하는데 사용되며 여기서 용매는 화학량론적 비율로 결정성 매트릭스에 존재한다. 슈도폴리모피즘이라는 용어는 용매가 매트릭스 안에 다양한 비율로 갇혀있는 화합물을 포함하는 의미로 확장되어 쓰일 수 있다. 그러나 슈도폴리모피즘이란 용어는 서로 다른 상황에서 사용될 수 있기 때문에 의미가 모호하다. 그래서 '용매화물' 과 '수화물' 이라는 용어를 사용하는 것이 바람직하다.

이 장은 물질이 폴리모피즘을 나타낸다는 것을 말해주며, 이것은 결정형 폴리모피즘, 용매화물의 생성, 동소체 또는 무정형 형태의 생성일 수도 있다.

동일한 화학조성은 모든 결정 형태와 무정형 형태의 물질이 용액 안에서나 녹을 때 같은 화학적 거동을 보인다는 것을 의미한다. 반대로 고체상태에서는 그들의 물리 화학적 그리고 물리적 특성(용해도, 경도, 압축률, 밀도, 녹는점 등) 때문에 반응성과 생체이용률이 달라질 수 있다.

화합물이 폴리모피즘을 보일 때, 자유엔탈피는 주어진 온도에서 가장 낮고 압력은 가장 열역학적으로 안정하다. 다른 상태들은 준안정상태라고 한다. 상온과 상압에서 준안정상태 형태는 변하지 않고 현 상태를 유지하거나, 열역학적으로 더 안정한 형태로 변할 수도 있다. 여러 가지 결정형이 존재할 때 이들 중 하나는 주어진 온도와 압력에서 열역학적으로 더 안정하다. 이 결정은 다른 고체상과 그리고 액체, 기체상과 함께 평형에 도달할 수 있는 상을 구성할 수도 있다.

만약 각 결정형이 주어진 온도 범위 안에서 더 안정하다면, 한 형태에서 다른 형태로의 변화는 가역적이며 엔란시오트로픽(Enantropic)이라고 한다.

하나의 상에서 다른 상으로의 변화는 단일 변량 평형이어서 주어진 압력에서 이 상태는 전이온도에 의해 특징지어진다.

그러나 만약 전체 온도 범위에서 오직 하나의 형태만 안정하다면, 그 변화는 비가역적이거나 모노트로픽(Monotropic)하다.

결정화 조건(온도, 압력, 용매, 농도, 결정화 속도, 결정화 매개, 불순물의 유무와 농도 등)을 달리함으로써 다양한 결정형들이나 용매화물들이 생성된다.

아래의 기술들은 폴리모피즘을 연구하기 위해 사용될 수 있다.

- 분말 X-선 회절측정법
- 단일 결정의 X-선 회절측정법
- 열분석 (열량측정 스캔 비교, 열중량분석법, 열 현미경 관찰법)
- 미세열량측정
- 수분 흡수 분석
- 광학현미경, 전자현미경
- 고체 핵자기 공명
- 적외선 흡수 분광법
- 라만분광분석법
- 용해도 측정과 고유 용해속도
- 밀도 측정

이러한 기술들은 서로 상호보완적이며, 그 중 일부는 필수적으로 사용되는 방법이다.

분석데이터에 기본적으로 사용되는 압력/온도 그리고 에너지/온도 도표들은 에너지 관계(에난시오트로피즘, 모노트로피즘)와 폴리모피즘 화합물의 개개 변성들에 대한 열역학 안정성을 완전하게 이해하는데 유용한 도구이다.

용매화합물의 경우 시차주사 열량측정법과 열 중량 분석법이 더 바람직하고, 용해도 측정과 고유 용해속도, X-선 회절측정법이 사용된다.

수화물의 경우 수분 수착과 탈착 등온선이 상대적인 안정성을 보여줌으로써 확인할 수 있다.

일반적으로 수화물은 무수물보다 물에 덜 용해되고, 마찬가지로 용매화물도 용매화물이 아닌 형태에 비해 용매에 덜 용해된다.

라만분광법

서론

라만분광법은 빛산란에 의한 분광학적 측정방법의 원리를 기본으로 하며, 적외부 및 근적외부 분광법과 같은 분자 진동 분광법에 연관되어 있다. 라만 효과 자체는 주어진 진동 양식에서 분자간 결합의 분극율의 변동의 결과로서 나타나며 비탄성 산란광으로서 측정된다.

라만 스펙트럼은 보통 레이저인 단색광원에 의해 대상 시료가 그 가상 준위로 여기됨으로써 생성된다. 탄성 산란광(파장의 변화 없음)은 레일리 산란이라고 하며, 레이저 파장의 수치를 표시하는 것 외에 라만분광법에서는 이용되어지지 않는다. 하지만, 초기 상태와 다른 진동 에너지 상태로 이완된 경우, 산란된 빛 에너지는 이동하게 된다. 이러한 이동은 초기 및 최종 진동 상태 사이의 에너지 차이에 비례한다. 이러한 "비탄성적 산란"광을 라만 산란이라 한다. $10^6 - 10^8$ 개의 광자들 중 겨우 1개 정도가 라만 산란을 일으킨다.

따라서 레이저가 라만 분광기에 이용되는데, 라만 산란 광자가 낮은 에너지인 경우에는 스톱스 산란이라 하고, 더 높은 에너지의 경우, 이것을 안티-스톡스 산란이라고 지칭하는데, 거의 모든 라만 측정 방법은 스톱스 라만 산란을 이용한다. 라만 스펙트럼의 형태는 적외부 스펙트럼을 흡광도로 선형관계로 도시한 것과 상당히 유사하다. 강도 또는 라만 광자의 수를 에너지 이동값에 대해 도시한다. x축은 일반적으로 "라만 이동/cm⁻¹" 또는 "파수/cm⁻¹".이다, 라만 이동은 일반적으로 파수로 표현하며, 레이저의 파수와 피크의 절대 파수의 차이를 나타낸다.

스펙트럼은 중적외부 스펙트럼과 동일한 방식으로 해석된다. 주어진 진동 모드에서의 (라만 이동된) 파수는 적외부 흡수 스펙트럼에 상응하는 흡수대의 파수와 동일하다. 그러나 라만 스펙트럼에서의 강한 피크는 적외부 스펙트럼에 종종 약하게 나타나거나 그 반대이기도 하기 때문에 두 분광 기술은 종종 상호 보완적이라고 할 수 있다.

라만분광법은 시료(고체, 반고체, 액체, 또는 가끔 기체)를 파괴하지 않고 최소한 또는 전혀 전처리를 하지 않고, 신속하고 정확하게 측정이 가능한 장점을 가지고 있다.

라만 스펙트럼은 시료의 기본 진동 모드에 대한 정보를 포함하고 있으며, 그 신호는 가시부 또는 근적외선부에서 나타나므로 광섬유와의 효과적인 결합이 가능하다.

이것은 또한 레이저 광에 대해 투명한 어떤 매체(예를 들어, 유리, 플라스틱 또는 수용성 매체의 시료)에서든 라만 신호를 얻을 수 있다. 더욱이 라만 스펙트럼이 보통 가시부 또는 근적외부 방사로 여기되기 때문에 표준적인 유리/석영 광학장치를 사용할 수 있다.

장비 측면에서 보면, 현대식 시스템은 사용이 용이하고, 빠른 분석 시간(수분에서 수초 내에)을 제공하며, 신뢰할 수 있다. 그러나 고효율 레이저를 사용하는 위험이 있다는 것을 인식하여야 하는데, 특히 그 파장이 눈에 보이지 않는 근적외부에 있을 때이다. 광섬유 프로브는 레이저 및 레이저 등급에 대한 적절한 정부 규정을 참조해 조심하여 사용하여야 한다.

“보통의” 라만 분광법에 덧붙여, 좀 더 전문적인 라만 기법이 여러 가지 있다. 이에는 공명 라만, 표면증강라만분광법, 라만광학활성, 가간섭성안티스톡스라만분광법, 라만 이득 또는 상쇄 분광법, 하이퍼라만 등이 포함된다. 이러한 기법은 제약 실험실에서는 널리 사용되지는 않기 때문에 여기에서는 다루지 않는다.

정성적 및 정량적 라만 측정

라만분광법은 일반적으로 두 가지 적용 방법이 있다: 정성적 및 정량적

정성적 라만 측정

정성적 라만 측정은 시료에 존재하는 작용기에 대한 분광 정보를 얻는 것이다. 라만 스펙트럼은 주어진 화합물에 대해 특이성을 가지므로 구조 동정뿐만 아니라 공정서의 확인시험법으로 사용될 수 있다.

정량적 라만측정

광학적 강도를 측정하는 검출기를 갖춘 기기 (예, 푸리에변환라만분광계)에 대하여, 정량적 라만측정은 주어진 파수, ν 에서, 신호, S_ν 와 분석물질의 농도, C 사이에 아래와 같은 관계를 이용한다.

$$S_\nu = K\sigma_\nu(\nu_L - \nu\beta)^4 P_0 C$$

여기서 K 는 레이저 빔의 직경, 수집광학장치, 시료부피, 온도에 따른 상수이며, σ_ν 는 특정 진동모드에서의 라만 단면이며, ν_L 는 레이저의 파수, $\nu\beta$ 는 진동모드의

파수 그리고 P_0 는 레이저 출력이다. 라만 단면, σ_ν 은 특정 진동 모드의 본질적인 특성이다.

시료의 부피는 시료에 조사된 레이저 빔의 초점의 크기, 초점조절에 사용되는 광학 및 시료 자체의 광학적 특성에 의해 정의된다. 시료에서의 점 크기는 마이크로프로브의 $1 \mu m$ 보다 작은 것부터 큰 영역의 시료 시스템의 6 mm까지 있다. 초당 광자수를 측정하는 라만 분광기 (예 CCD-라만 분광계)에 해당되는 식은,

$$S_\nu = K\sigma_\nu \nu_L (\nu_L - \nu\beta)^4 P_0 C$$

위의 식으로부터, 피크의 시그널은 시료의 농도에 정비례한다는 것을 알 수 있다. 이러한 관계는 정량적 라만 응용의 대부분에 대해 그 기초가 된다.

정량에 영향을 주는 요인

시료 요인

시료 요인들 중에 정량적 라만 분광법에 좋지 않은 영향을 주는 것들은, 형광, 시료가열, 매질이나 시료 자체에 의한 흡수, 그리고 편광효과이다. 시료의 매질이 형광 화합물을 포함하는 경우, 측정된 신호에는 대개 형광에 의한 기여가 포함된다. 레이저의 여기 파장이 형광 화합물의 흡수대와 겹치는 경우에만 형광이 관찰된다. 형광은 전형적으로 라만 스펙트럼 영역에서 넓은 경사 바탕선으로 관찰된다. 형광은 바탕선 오프셋 및 신호 대 잡음비의 감소를 일으킬 수 있다.

형광의 파장 범위와 강도는 형광 물질의 화학적 조성에 의존한다. 형광은 일반적으로 라만 산란보다 훨씬 더 효율적인 과정이기 때문에, 소량의 형광 불순물에도 라만 신호의 상당한 저하를 초래할 수 있다. 형광은 785 nm 또는 1064 nm와 같이 긴 파장의 여기 광원을 사용하여 감소시킬 수 있다.

그러나 라만 신호의 강도가 $(\nu_L - \nu\beta)^4$ 에 비례하므로, 형광을 최소화하기 위해서 장파장 레이저를 사용하는 것의 장점이, 라만 신호의 강도가 줄어드는 것에 의한 최소한의 부분적 상쇄라는 것을 알아야 한다. 가장 좋은 신호 대 잡음 비는 형광 제거, 신호의 세기 및 검출기의 반응도 등의 균형을 통해 얻어진다.

고체에서의 형광은 종종 측정 전에 일정 시간 동안 레이저 광을 노출시킴으로써 완화될 수 있다. 이 과정을 광퇴색이라고 하는데, 빛을 강하게 흡수하는 물질을 분해시킴으로써 나타나는 것이다. 광퇴색은 시료가 유동

성인 액체나 형광성 물질의 양이 흔적량보다 많으면 덜 효과적이다.

레이저원에 의한 시료 가열은 물리적 형태 변화(용해), 결정다형전이 또는 시료 연소 등을 초래할 수 있다. 마이크로프로브를 사용할 때와 같이, 시료에 노출되는 레이저 점의 크기가 가장 작은 경우에, 시료 가열의 가능성이 가장 크다. 이것은 일반적으로 색이 있고, 빛을 강하게 흡수하는 물질 또는 열의 이동성이 낮은 매우 작은 입자들에서 문제가 된다. 시료 가열 효과는 시간에 따른 라만 스펙트럼의 변화나, 시료의 변화에 대한 육안 검사에 의해 관찰된다. 레이저 출력을 감소시키는 방법 이외에도, 측정하는 동안 시료나 레이저의 이동 또는 열 점점이 있거나 액체에 시료를 담그는 방법 등으로 열전도율을 높이는 등과 같은 다양한 방법으로 레이저 유도 가열을 감소시킬 수 있다.

매질 또는 시료 자체에 의해 라만 신호의 흡수가 발생할 수 있다. 이 문제는 라만 신호와 근적외선 영역의 배음 흡수가 겹칠 수 있는 장파장 FT-라만 시스템에서 더 많이 발생한다.

이 효과는 시료 제시뿐 아니라 시스템의 광학 장치에 의존한다. 충전 및 입자크기 차이의 결과로서 고체에서의 산란의 변동성이 이러한 효과와 연관된다.

그러나 이러한 모든 영향들이 제한된 침투 깊이 및 라만분광법에서 사용하는 상대적으로 더 좁은 파장 영역 때문에 근적외선부에서보다 보통 덜 심각하다.

마지막으로 레이저 방사는 편광되어 있으며 결정성 물질 및 다른 지향성 시료의 라만 스펙트럼은 시료가 장착되는 방법에 따라 현저하게 달라질 수 있다는 것을 인식해야 한다. 시료에서 라만분광기가 선형적으로 편광된 방사를 생성할 수 있다면, 일상적인 시료 분석을 위해 편광 교란기가 권장된다.

시료채취 요인

라만분광법은 시료가 없을 경우 검출기는 '0'으로 인식하는 제로-백그라운드 기술이다. 이러한 상황은 시료가 없을 경우 검출기에서의 신호가 최대로 되는 흡광 분광법과 대조적이다. 제로-백그라운드 기술은 작은 시료 농도에도 비례적으로 신호를 나타내기 때문에 본질적으로 매우 민감하다. 기기는 측정 신호 수준에서의 시료 간 변동을 초래할 수 있는 다른 광원에도 민감할 것이다.

더욱이 형광에 의해 발생한 큰 백그라운드 시그널은 잡음 레벨(광자 발생 잡음)을 증가 시킬 것이다. 그러므

로, 분석물질의 고유한 라만 시그널을 직접적으로 얻어내는 것은 매우 어려운 일이다. 변형의 다른 잠재적인 원인은 시료의 불투명도 및 이질성의 변화, 레이저 출력의 변화 및 광학 수집 형상 또는 시료의 위치 변화이다.

이러한 영향은 대표성과 반복성을 갖는 시료측정 방법에 의해 최소화 될 수 있다. 장비의 주의 깊은 디자인은 이러한 효과를 감소시킬 수 있지만 완전히 제거 할 수 없다.

내부참조표준법(Internal reference standard)의 사용은 대부분 절대적 세기의 변화에 의해 발생한 변화를 제거하는 공통적이고 완전한 방법이다. 몇 가지 선택할 수 있는 방법이 있는데, 독립적인 피크를 나타내는 내부 표준물을 첨가하거나, 아로마틱 링과 같은 부분적 밴드를 이용하여, 시료 피크에 영향을 주지 않는 라만 피크를 사용할 수 있다.

용액 스펙트럼의 경우, 용매는 샘플과 샘플간에 상대적으로 변하지 않고 남아있기 때문에 독립적인 용매 밴드를 사용할 수 있다. 전체영역의 스펙트럼은, 레이저 및 시료 고유성의 변화가 똑같이 스펙트럼에 영향을 미치는 것으로 가정하고, 기준으로서 이용 될 수 있다.

시료측정 방법에서 두 번째로 중요하게 고려해야 할 것은 스펙트럼 오염이다. 라만 산란은 외부적인 요인들에 의해 나타나지 않을 수 있는 약한 현상이다. 일반적인 오염의 원인은 샘플 홀더에 아티팩트(용기 또는 기관)와 주위의 빛이다. 일반적으로 이러한 문제는 확인 및 주의 깊은 실험에 의해 해결 될 수 있다.

장비

구성요소

모든 현대의 라만 측정장비는, 레이저를 시료에 조사, 산란된 빛 수집, 레일리 산란 빛 차단, 라만 광자를 구별하고, 얻어진 라만 스펙트럼의 검출과 같은 과정을 포함한다. 모든 상업 라만 장비는 이러한 기능을 수행하기 위해 다음과 같은 공통적인 특징을 포함한다:

- a. 여기 광(레이저) (Excitation source (LASER))
- b. 시료측정 장치 (Sampling device)
- c. 레이저파장의 산란된 빛을 여과/제거하는 장치 (Filtering device)
- d. 파장 처리 장치 (Wavelength processing unit)
- e. 검출기 (Detector)

a. 여기광원(레이저)

표1은 라만분광법 또는 제약 분야 적용에 사용되는 공통된 레이저를 소개하였다. 자외선 레이저는 전문 응용 분야에 사용하지만 일반적인 분석 측정을 위해서는 제한되는 여러 단점이 있다. UV 레이저에 대한 더 많은 적용을 통해, 라만 분광법에 좀 더 공통적으로 적용될 가능성이 있다.

표1. 제약 응용에 사용되는 레이저

레이저 λ , nm	종류	레이저 출력	파장영역, nm (스톡스영역, $100\text{ cm}^{-1} \sim 3000\text{ cm}^{-1}$ 이동)	비고
근적외 레이저				
1064	Solid state (Nd:YAG)	Up to 3 W	1075-1563	공통적으로 푸리에 변환방식의 장비에 사용
830	Diode	Up to 300 mW	827-980	일반적으로 2000 cm^{-1} 로 제한될 CCD 라만 시그널 검출 다른 레이저에 비해 적게 적용됨.
785	Diode	Up to 500 mW	791-1027	디스플리브방식에 라만 레이저로 넓게 사용됨
가시부레이저				
632.8	He-Ne	Up to 500 mW	637-781	상대적으로 낮은 형광 간섭
532	Doubled (Nd:YAG)	Up to 1 W	535-632.8	높은 형광 간섭
514.5	Ar+	Up to 1 W	517-608	높은 형광 간섭
488-632.8	Ar+	Up to 1 W	490-572	높은 형광 간섭

b. 시료채취 장치

몇 가지 시료채취 방법은 직접적인 광 인터페이스, 현미경, 광섬유 기반 프로브 그리고 샘플 챔버 (특수 샘플 홀더 및 자동 샘플 교환기 포함)로 구성되어 있다. 시료측정의 광학구성은 종종 더 많은 정보를 얻기 위한 편광 의존 라만으로 설계 될 수 있다. 시료측정 장치의 선택은 종종 분석물과 시료에 의해 결정 될 것이다. 그러나, 이러한 시료측정에서 시료의 부피, 측정 속도, 레이저 안전 및 시료 상태와 재현성의 고려는 특정 실험에 대해 시료측정 방법을 최적화하여 실험해야 한다.

c. 광학필터 장치

레이저 파장(레이리) 산란 빛의 강도는 라만 신호보다 훨씬 더 크기 때문에 검출기에 도달하기 전에 차단되어야 한다. 노치(Notch) 필터는 레이리 산란 빛을 차단하는 목적으로 사용되며, 우수한 차단 및 안정성을 제

공한다. 전통적인 다단식 단색화 장치는 많이 사용되어 지지 않는다. 더욱이, 외부 간섭 빛(전등, 레이저 플라즈마 라인)으로부터 시료의 측정을 원활하게 하기 위한 다양한 필터나 물리적 장치는 빛의 측정을 위한 독립적 작동이 요구된다.

d. 파장처리 장치

파장의 척도는 단색화장치의 스캐닝인 그레이팅 폴리크로로메터(CCD 라만 분광계) 또는 두 빔 간섭계(FT-라만 분광기) 중 하나에 의해 코딩 될 수 있다. FT타입과 분산 타입으로 나누는데, 두 종류의 구체적인 장점과 단점에 대한 논의는 이장의 범위를 벗어난다. 최적 구성 장비는 정성적 측정에 적합해야 한다. 그러나 정량적 측정을 위한 장비의 선택은 분산 및 스펙트럼의 세기에 대한 직선성이 균일하지 않을 수 있으므로 주의 를 기울여야 한다.

e. 검출기

실리콘을 기반으로 하는 CCD는 분산타입의 장비에 가장 일반적인 검출기이다. 냉각 검출기는 대부분 Nd:YAG(532nm) 또는 헬륨-네온(632.8nm)과 같은 가시광선 레이저일 때 라만 영역이 4500에서 100 cm^{-1} 의 스펙트럼 영역에서 낮은 노이즈의 측정이 가능하다. 785 nm 다이오드 레이저를 사용할 때 파장영역은 3100에서 100 cm^{-1} 로 줄어든다. 대부분 많이 사용되는 CCD 검출기는 632.8 nm 헬륨-네온 레이저 또는 785nm 다이오드 레이저를 사용할 때 파장 피크의 민감도가 크다. 푸리에 변환 장비는 싱글채널 게르마늄 또는 1064 nm에서 여기 되는 Nd:YAG 레이저와 결합된 InGaAs 검출기를 사용한다.

교정

라만장비의 보정은 3가지 사항을 포함한다.: 주파장(x축), 레이저 파장, 세기(y축)

a. 주파장 (x축)

FT-라만의 경우에, 주파장의 보정은 내부 He-Ne 레이저 파장의 가장 근사치로 보정 및 유지된다. 대부분의 분산형(Dispersive) 라만 장비는 주파장 축 보정을 위한 원자 방출 램프를 사용한다.

라만의 모든 장비들은, 판매자가 사용자들이 사용할 수 있는 x 축 보정 절차를 제공한다. 분산형 라만 기기는,

여러 원자 방출 라인에 기초하여 보정하는 것이 바람직하다.

이 보정 방법의 유효성은 적합한 라만 이동(shift) 표준을 사용하여, 레이저 파장 교정 이후에 검증 할 수 있다. 분산형 장비 스캔의 경우, 교정을 더 자주 수행해야 할 수도 있으며, 스캔의 정확성 및 정적 동작 모드에서 정밀 검증이 필요하다.

b. 레이저 파장

레이저 파장의 변화는 주어진 장비의 광도측정(신호)의 정밀도와 파장 정밀도로 확인한다.

가장 안정적인 출력의 레이저도 측정 파장 출력이 약간 다를 수 있다. 레이저 파장은 FT-라만 또는 분산형 라만의 라만 이동(shift), 위치(정도)가 정확하지 확인해야 한다.

ASTM E1840-96 (2002) 또는 적합성이 입증된 표준물질을 이용하여 보정할 수 있다.

[참고-액체 및 고체 시약을 사용하여 신뢰할 수 있게 라만 분광기의 파수를 교정하기 위해서는, ASTM 표준 가이드에서 제공되는 라만 분광기의 파수 교정법을 참고한다.

또한 매우 정확하고 정밀한 저압 아크 램프의 빛을 이용하여 라만 장비를 교정할 수 있다.]

분광 등급의 물질은 적합 공급 업체에서 구입하실 수 있다. 특정 장비는 주 광학 경로와 분리하여 내부 라만 표준을 사용할 수 있다.

외부보정 장치(External calibration devices)는 산란된 빛의 광학경로를 정확하게 나타낸다. [노트- 화학적 표준물질을 사용하는 경우, 오염을 방지하고, 표준물질의 안정성을 확인하기 위해 주의해야 한다.]

기기가 연속 보정 타입이 아니라면, 주 파장 측 보정은 레이저 파장의 측정 직전에, 절차에 따라 수행해야 한다.

외부 보정을 위해서, 라만 이동(shift) 표준물질은 적절한 측정 조건으로 배치되어야 한다. 뚜렷하고 잘 분리된 스펙트럼 밴드의 피크 중앙이 측정되어야 한다.

위치(Position)는 수동 또는 적절한 유효 피크 선발 알고리즘으로 평가 될 수 있다. 공급자에 의해 제공된 소프트웨어는 레이저의 파장을 측정하고, 이 피크가 적절한 위치에 있도록 레이저 파장을 조정할 수 있다.

만약 공급자가 이 기능을 제공하지 않는 경우, 레이저 파장을 수동으로 조정해야 한다. 레이저의 종류는, 레

이저 파장의 온도, 전류 및 전압에 따라 다르다. 파장 허용 오차는 특정 적용 실험에 따라 달라질 수 있다.

c. 신호 수준(y축)

광도 측정 축의 보정은 정확한 분석 방법(계량화학)과 장비간 상호 교환 기술을 이용해야 성공적으로 정량화할 수 있다.

푸리에변환 라만과 분산 라만 분광계는 모두 유사한 교정 절차를 거친다.

주어진 측정에 대한 허용 가능한 광도측정 정밀도의 허용은 분석법 개발 단계에서 실시해야 한다.

라만 장비의 광도측정 반응도를 보정하기 위해, 광대역 발광 광원이 사용되어야 한다. 두 가지 방법이 있는데, 방법A는 텅스텐 백색광을 사용한다. 광원의 출력파워는 국가계측협회의 규정에 따른다.

영국에서는 국립물리학연구소에서 보정된 전구를 제공한다. 다른 몇몇 업체들은 NIST에서 기인하는 교정된 표준을 제공한다. 이 방법은 표 1에 열거 된 모든 공통 레이저 여기 파장에 적용 가능하다. 방법 B는 NIST SRM을 사용하는 것이다. 도핑 유리 형광 표준물도 사용할 수 있다.

방법 A - 광원을 레이저가 꺼져있는 상태에서 샘플 위치에 놓고 검출기의 반응도를 (기기에 적절한 조건을 사용하여) 측정한다. 교정에 사용되는 광원의 출력을 알고 있어야 한다.

실제 반응도와 측정된 반응도의 비율에 의해 결정되어야 하고 교정 파일을 만든다. 이 장비에서 획득한 모든 스펙트럼을 보정을 위해 적용 해야 한다.

대부분의 제조업체는 이 방법에 대한 적절한 교정 소스와 소프트웨어를 모두 제공 할 것이다. 만약 제조업체에서 절차 또는 방법을 제공하지 않는 경우, 사용자는 NIST와 적절한 소프트웨어로부터 획득한 광원을 사용하여 작업을 수행 할 수 있다.

제조사의 방법을 사용하는 경우, 교정 절차 및 광원의 유효성을 확인해야 한다. 사용자는 제조업체로부터 확실한 방법을 위한 적합한 문서를 취득해야 한다.

방법 B- 형광 표준물을 샘플 위치에 배치해야 한다. 레이저를 이용하여, SRM의 스펙트럼 (기기의 적절한 조건하에)을 얻을 수 있어야 합니다. 교정에 사용되는 광원의 출력을 알아야 하며, 실제 반응도와 측정된 반응도의 비율에 의해 결정되어야 하고 교정 파일을 만든다.

이 장비에서 획득한 모든 스펙트럼을 보정을 위해 적용해야 한다. 대부분의 제조업체는 이 방법에 대한 적절한 교정 소스와 소프트웨어를 모두 제공 할 것이다. 만약 제조업체에서 절차 또는 방법을 제공하지 않는 경우, 사용자는 NIST와 적절한 소프트웨어로부터 획득한 광원을 사용하여 작업을 수행 할 수 있다. 제조사의 방법을 사용하는 경우, 교정 절차 및 광원의 유효성을 확인해야 한다.

사용자는 제조업체로부터 적격한 방법인지 보증하기 위한 적합한 서류를 취득해야 한다.

[참고-방법B는 일반적으로 785 nm (SRM 2241), 532 nm (SRM 2242), 그리고 514.5 nm , 488 nm (SRM 2243) 레이저 여기 시스템이 적합하다.] NIST는 현재 기타 1064 nm (SRM 2244) 그리고 632.8 nm 의 특정파장에서 발광하는 SRM을 개발하는 중이다.

d. 외부 교정 (External calibration)

외부 기준표준품을 이용한 상세한 기능적 검정은 설사 내부 검정 방법이 존재해도 실험실 장비로서 적합한 장비임을 설명하기 위해서 수행해야 한다.

외부 참조 표준의 사용은 내부 품질 관리 과정에 대한 필요성과는 무관하며, 특정 분석이나 목적을 수행 할 수 있는 장비의 적합성에 독립적인 문서를 제공한다.

공정 또는 반응기 내에 위치한 기기의 경우 외부 표준이 항상 가능하지는 않다. 외부 보정 방법에 비해 내부의 상대적 성능을 주기적으로 확인해야 한다.

이 시험의 목적은, 내부 보정 방법에 포함되지 않을 수 있는 것(프로세스 렌즈, 광섬유프로브, 등)의 변화를 체크하는 것이다, 예를 들면, 광학측정기의 광도 보정을 확인하기 위한 것이다.

라만분광기의 적격성 및 검증성

주어진 방법에 대한 특정 장비의 적합성은, 단순실험, 주기적인 장비 운영 적격성 그리고 빈번한 성능 검증성과 같은 적용의 기술 적합성 평가에 의해 보장된다.

기술 적합 평가의 목적은, 제안 된 기술이 의도한 적용에 적합한 것을 확인하기 위한 것이다. 기기적격성의 목적은 의도된 적용에도 사용하는 기기가 정기적으로 적격한지를 승인하며, 오랜 기간에 걸쳐 제대로 작동하고 있는지 확인하는 것이다.

장치가 특정 정성 또는 정량분석에 사용하는 경우에는, 정기적으로 성능 검증이 이루어져야 한다. 라만 스펙트럼을 측정하는 여러 가지 다양한 방법들이 있기 때문에, 장비운영 적격성 및 성능 검증은 종종 어느 기기에서도 사용할 수 있도록 외부 표준을 사용한다.

여러 분광 장비들과 같이, 라만 장비는 파수 (x 축 및 여기광원으로 부터의 이동)와 광도(시그널 축)의 정밀도 모두 적격 할 필요가 있다.

성능 검증은, 장비적격성 안에 포함된, 최적의 최소 스캔 또는 스캔들의 그룹(스캔을 수행하지 않고 축적 수행)의 방법을 적용한다.

이러한 분석에서는, 가장 최근에 수리되어 잘 작동하는 장비에서 최고의 스펙트럼을 나타낸다고 가정한다. 동일한 참조표준물을 오랜 시간 동안 측정한 스펙트럼들의 비교는, (참조 표준의 안정성이 문제가 되는 경우, 원래의 표준 또는 동일한 새로운 표준 중 하나) 라만 측정 시스템의 장기 안정성을 평가하기 위한 기초적인 방법이다.

시험 빈도

기기의 적격성은 지정된 주기에 따라 또는 수리나 중요한 광학 재설정 이후, 예를 들면 레이저, 검출기, 노치나 에너지 필터 교체 이후에 이루어진다.

전체 장비 재-적격성 평가는 마이크로프로브, 샘플방 또는 고정된 광섬유 프로브와 같은 샘플 측정방법 액세스 서리의 변경에는 필요하지 않다.

성능 검증 테스트는 위와 같은 장치의 경우에 대해 평가되어야 한다: 장비사양 공급 업체의 구체적인 지침을 따르는 경우에는 충분할 수 있다.

시험은, 파장 (X 축 및 여기광원으로부터의 이동)와 광도(시그널 축)의 정밀도를 들 수 있다. 장비의 적격성 테스트는 특정 적용에 대한 허용 오차가 충족 되어야 한다.

장비 성능 검증 수행은 분석적인 측정을 위해 구성된 장비에 수행하고, 장비의 적격성보다 더 자주 수행되어야 한다. 장비 성능 검증은 파장의 불확실성과 세기 정도의 정밀 측정을 수행되어야한다.

파장 정밀도와 세기 정도의 테스트는 데이터 측정 전에 필요할 수 있다. 성능은 이전의 기기의 적격성 수행 동안 얻어진 것과 현재의 스펙트럼과의 비교 및 일치하는 것으로 확인된다.

기기 운전 적격성평가

장비운영 적격성과 성능 적격성에 주어진 수용 사양은 일반적인 용도로 적용 할 수 있는 것이 중요하다 특정 장비 및 적용 사양은 사용 분석 목적 및 최종 결과의 원하는 정확도에 따라 달라질 수 있다.

ASTM 표준 기준 물질은, 이들 물질들 중 하나를 사용하여 어떤 상황 (특히 원격 온라인 응용 프로그램)에 따라 보정하는 것이 비실용적 일 수 있고, 다른 물질이 적절하게 검증 사용 될 수 있다는 이해와 함께 지정된다.

이와 같은 맥락으로 볼 때, 주어진 특정 적용에서 분광기의 노이즈, 검출한계(LOD), 정량한계(LOQ) 그리고 허용 스펙트럼의 밴드폭과 같은 특정 파라미터 분석방법 개발의 한 파트로 포함되어야 한다는 것이 중요하다.

이러한 분광계의 노이즈 및 밴드폭과 같은 시험에 대한 구체적인 값은 선택한 장비와 필요한 목적에 따라 달라질 수 있다. 결과적으로, 이러한 변수를 측정하는 특정 장비의 시험은 이장에 들어나지 않는다.

a. 파장(x 축)의 정확도

라만 피크 위치의 정확성을 유지하기 위해 보정을 통한 파장 축의 정확도를 확인하는 것이 중요하다.

라만분광기의 파장의 교정 방법은 두 가지로 구성된다: 주 파장 축과 레이저 파장 교정, 두 가지 모두 보정 후 장비 파장 불확실성이 결정될 수 있다.

이것은 ASTM 시프트 표준과 같은 라만 시프트 표준 또는 다른 적절한 물질을 사용하여 확인 될 수 있다. 전체 라만 스펙트럼 범위에서 존재하는 밴드들의 표준의 선택이 스펙트럼 내의 여러 위치에서 장비의 파장의 불확도로 평가 될 수 있다.

주어진 측정에 필요한 파장 정밀도의 허용 오차는 방법 개발 단계에서 확인되어야한다.

[참고- 분산타입 장비의 스캔 교정은 더 자주 수행해야 할 수도 있다. 그리고 스캐닝 및 정적(멈춘상태) 동작 모드 모두에서 정밀 검증 할 필요가 있다.]

b. 광측정 정밀도

두 측정 사이에서 발생하는 총 방출 광자의 관점에서 레이저 변화는, 기기 광도측정 정밀도의 변화의 원인 일 수 있다.

공교롭게도, 시료와 시료에서 유도된 혼선 방출 광도의 변화를 함께 합쳐진 반응도 내에서 분리하는 것은 매우 어렵다.

이것은 왜 절대적 라만 측정을 강하게 하지 못하게 하는지 그리고 왜 광도측정의 정밀도 사양이 상대적으로 느슨하게 설정되어 있는지의 이유중의 하나이다. 광도 측정 정밀도의 허용 정도는, 방법 개발 단계 동안에 주어진 측정을 통해 평가되어야 한다.

c. 성능 적격성평가

성능 적격성평가의 목적은, 광도측정 축의 정밀성, 민감성 그리고 파장의 정밀성을 만족하는 특정 범위 내에서 장비가 실행되고 있음을 확인하는 것이다.

장비가 특정 측정(예를 들면, 공정 반응기에 설치된)에 설정되어 있는 경우에는, 광도(시그널)의 적격성 기준 표준을 측정하는 것과 파장을 측정하는 것이 더 이상 가능하지 않거나 바람직하지 않을 수 있다.

주어진 기기의 작동 적격성이 장비가 사용하기에 적격하다고 보여준다는 조건하에, 하나의 외부 성능 증명 표준은 연속된 기초 기능을 다시 확인하기 위해 사용 될 수 있다.

성능 검증 표준은 최대한 현재 분석 샘플의 포맷과 일치하고 유사한 스펙트럼 측정 조건을 사용한다. 외부 성능 검증 표준 스펙트럼의 정량 측정은 파장(x축과 레이저 파장)과 광도측정(시그널)의 정밀성을 확인해야 한다.

d. 파장 정밀도

파장의 정밀도는 광도측정의 일관성 시험에 사용 된 것과 동일한 주기로 선택된 라만 시프트 표준의 스펙트럼에 대한 데이터를 수집하여 측정되어야 한다. 파우더 시료는 적절한 시기에, 각 측정 set 사이에 다시 패킹하여야 한다. 관심 있는 스펙트럼 범위의 피크 위치를 사용하여 정밀도를 계산한다. 성능(Performance)은 장비 적격성 평가시에 측정된 것과 현재의 피크 위치와 일치하는지 확인하고, 스펙에 명시된 장비에서 요구된 정확도에 따라 조정될 수 있지만, $\pm 0.3 \text{ cm}^{-1}$ 이상 표준 편차 차이가 나타나지 않아야 한다.

e. 광측정 정밀도

광측정 정밀도는 지정된 시간 동안 적절하게 검증된 기준 표준 물질의 단일 스펙트럼의 데이터를 측정하여 나

타낸다. 베이스라인 보정 후에, 관심스펙트럼 범위에서 밴드의 개수는 적절한 알고리즘에 의해 계산되어야 한다. 강한 밴드의 영역은 1로 설정하고, 다른 모든 영역은 강한 밴드로 표준화된다. 성능은 이전의 장비 적격성 평가시에 측정된 각 영역에 밴드와 현재의 밴드 영역을 매칭시킴으로써 확인된다. 비록 그 사양은 장비의 요구된 정확도에 따라 조정할 수 있지만 그 영역은 10% 이상으로 다양해야 한다.

f. 레이저 출력 정밀도 및 정확도

이 시험은 자동 내부 레이저 출력 측정기가 있는 라만 기기에 적용할 수 있다. 레이저파워 측정이 없는 기기는 공급회사로부터 보정된 레이저파워 미터를 사용하여야 한다. 레이저 출력은 측정 분석과 측정된 레이저 전력에 따라 대표성을 갖는 출력으로 설정한다.

출력은 기기적격성 평가에서 측정된 출력에 대해 대조하여 측정하고 확인해야 한다. 전력(밀리와트 또는 와트)은 적격인 수준에 비해 25% 이상 차이가나면 안 된다. 만약 그 파워가 그 이상으로 변화하는 경우, 장비를 수리해야 한다. (그 변화는 아마도 시스템의 조정 불량이나, 레이저 고장의 시작을 나타낸다.)

자동 내부 레이저 출력 측정기가 있는 기기는 내부 전력 측정기로부터 생성된 값의 정확도를 12개월의 간격으로 보정한 후 외부 레이저 전력 미터와 비교해야 한다. 내부적으로 계산된 값은 외부 파워미터에서 나온 값과 비교해야 한다.

성능은 이전의 장비적격성을 진행하는 동안에 발생한 것과 현재 값이 일치하는지 확인해야 한다. 제조업체는 이 분석을 용이하게 하는 소프트웨어를 제공할 수 있다. 만약 기기 설계가 외부 전력 미터 사용을 못하게 되어 있으면, 공급자는 상품의 품질을 보장하고, 상기 분석은 예정된 서비스를 진행하여 달성될 수 있도록 하며, 권장 절차를 제공하기 위한 문서를 작성한다.

방법 밸리데이션

라만의 방법 밸리데이션은 정확도, 정밀도 등의 측면에서 시험방법 밸리데이션에 설명된 것과 동일한 프로토콜을 따를 것이다. 그러나, 이들 기준 중 몇몇은 라만 분광법의 특정 변수들에 의해 영향을 받는다.

형광은 방법의 적합성에 영향을 줄 수 있는 주요 변수이다. 형광과 같은 간섭의 영향은 시료가 매우 변하기 쉬워지고 물질의 적합성에도 작은 영향을 미칠 수 있

다. 방법은 이러한 간섭의 영향을 최소화할 필요가 있는 다른 시료측정 방법을 제시해야 한다.

검출기의 선형성은 시그널 강도 범위를 확인해야 한다. 형광은 시그널의 베이스라인, 검정에서 사용된 시그널, 형광이 감소 또는 높은 수준의 형광이 나타났을 때의 모든 변화를 포함할 수 있어야 한다.

이것은 베이스라인 노이즈의 증가가 모든 값에 안 좋은 영향을 주는 것처럼 방법의 정량한계 검출한계, 정밀도에도 마찬가지로 안 좋은 영향을 준다. 형광은 베이스라인 시프트에 의해 정량에 영향을 미칠 수 있기 때문에, 광퇴색의 다른 단계에서 허용하는 정량성을 확인해야 한다.

시료에 조사되는 레이저의 영향도 결정되어야 한다. 시료에 조사되는 레이저 전력의 세기 및 노출 시간에 따른 라만 스펙트럼은 시료의 (광퇴색에 의해 제외)정성 검사와 육안 검사를 통해 변형되지 않는 것을 확인한다.

스펙트럼에서 확인해야 하는 특정 변화는 피크 위치의 변화, 피크 높이와 폭의 변화와 바탕선의 세기에서 예기치 않은 변화이다. 방법의 정밀도는 시료의 위치를 포함해야 한다. 시료의 특성은 고체와 액체 모두에 중요한 요소이며, 타이트한 컨트롤 또는 보정 모델에서 고려되어야 한다. 시료 위치의 민감도는 종종 적절한 시료의 준비 또는 시료 홀더 위치에 의해 최소화될 수 있지만, 여기 광 및 수집 구성에 기초하여 기기와 기기마다 다를 것이다.

용어와 기호의 정의

- 보정 모델은 시료의 특성이 분석 기기로부터의 반응에 관한 수학적 표현이다.
- 기기의 대역폭(또는 분해능)은 비슷한 파장의 빛을 분리하기 위한 분석 장치의 능력의 척도이다.
- 운전 적격성평가는 기기의 사양에 따라 수행하는 것으로 그 의도된 작업을 수행할 수 있다고 설명되는 수행과정이다. 이 과정은 장비 설치, 이전 재배치, 주요 수리, 등과 같은 중요한 변화 후에 요구된다.
- 성능 적격성평가는 일관된 기기 성능을 검증하기 위해 하나 이상의 잘 특성화되고 안정된 기준 물질을 사용하는 프로세스이다. 적격성은 차이가 있는 성능 특성에 대해 동일한 또는 상이한 기준을 사용할 수도 있다.

- 라만 스펙트럼은 시료의 진동에너지에 비해 훨씬 더 높은 주파수의 단색광에서 분자 진동 사이의 상호작용을 통해 시료에 의해 산란된 빛 에너지 또는 광자의 수의 척도이다. 가로축은 일반적으로 조사된 빛과 산란된 빛 사이에 차이가 나는 파장의 정도이다.
- 라만 산란은 분자가 진동하는 동안에 결합 간 연관성이 있는 분극의 변화에 의해 발생하는 비탄성산란이다. 일반 라만 스펙트럼은 샘플 전자 전이와 공명하지 않는 빛에 의해 발생한다.
- 라만파수이동, $\Delta\tilde{\nu}$ 는 산란 방사의 파수에서 여기 선의 파수를 뺀 것이다. SI 단위: m^{-1} . 상용 단위: $\text{cm}^{-1} = 100\text{m}^{-1}$
- $\beta\Delta\tilde{\nu}$ 에서 β 는 차동 라만 교차부로서 스톡스 산란에 대해서는 양의 값이고, 안티-스톡스 산란에 대해서는 음의 값이다.

위장약의 pH 시험법은 제산 효과를 표방하는 위장약을 일정량의 염산(0.1 mol/L)에 넣고 일정 시간 섞은 다음 이 액의 pH를 구하는 시험법이다. 위장약의 pH는 제제의 용법 및 용량의 1 회 복용량(1 회 복용량에 차이가 있는 경우에는 최소 1 회 복용량)에 대응하는 양을 가지고 다음과 같은 방법으로 시험하여 얻은 pH 값을 의미한다.

검체의 조제

고형제제로 제제총칙 산제의 규정에 적합한 것은 그대로 검체로 한다. 단 1 회 복용량씩 포장한 형태의 것(분포)은 20 포 이상의 내용물의 질량을 정밀하게 달아 1 회 복용량당 내용물의 평균질량을 계산하고 균일하게 혼합한 것을 검체로 한다. 고형제제로 제제총칙 산제의 규정에 적합하지 않은 것 중, 분포되어 있는 과립제 등은 20 포 이상의 내용물의 질량을 정밀하게 달아 1 회 복용량당 내용물의 평균질량을 계산한 다음 분말로 하여 검체로 한다. 고형제제로 제제총칙 산제의 규정에 적합하지 않은 것으로, 분포되지 않은 과립제 등은 20 회 복용량 이상을 분말로 하여 검체로 한다. 캡슐제, 정제 등의 경우, 20 회 복용량 이상을 가지고 그 질량을 정밀하게 달아 1 회 복용량당 내용물의 평균질량 또는 평균질량을 계산한 후에 분말로 만든 것을 검체로 한다.

액상제제는 잘 흔들어 섞은 것을 검체로 한다.

조작법

규정도계수를 1.000으로 조정한 0.1 mol/L 염산 50 mL 또는 이에 대응하는 0.1 mol/L 염산을 정확하게 측정하여 100 mL의 비커에 넣고 자력교반기 및 자력교반기 회전자(길이 35 mm, 지름 8 mm)를 이용하여 1 분간 약 300 회전의 비율로 섞는다. 여기에 검체 1 회 복용량을 정확하게 달아 넣은 다음 10 분 후의 pH를 pH 측정법에 의해 측정한다. 단, 조작 중에 용액 온도는 $37 \pm 2 \text{ }^\circ\text{C}$ 로 유지한다.

위장약의 pH 시험법

「대한민국약전」 의약품각조 제1부 개정(안) - 의견수렴용

일반시험법에 디메틸아닐린시험법을 신설함에 따라 의약품각조 중 순도시험에서 디메틸아닐린을 시험하는 품목에 대하여 다음과 같이 기준 값을 제외한 시험방법을 생략하도록 개정(안)을 제안하였으며 효소제 각조를 통합검토하여 동일 성분 효소에 대해서 통합(안)을 제안하였다.

현 행	개 정 안
덱스트로메토르판브롬화수소산염수화물 Dextromethorphan Hydrobromide Hydrate	덱스트로메토르판브롬화수소산염수화물 Dextromethorphan Hydrobromide Hydrate
(생 략)	(현행과 같음)
성 상 (생 략)	성 상 (현행과 같음)
확인시험 1) (생 략)	확인시험 1) (현행과 같음)
2) (생 략)	2) (현행과 같음)
3) (생 략)	3) (현행과 같음)
pH (생 략)	pH (현행과 같음)
순도시험 1) 용해상태 (생 략)	순도시험 1) 용해상태 (현행과 같음)
2) <u>디메틸아닐린 이 약 0.50 g에 물 20 mL를 넣고 수욕에서 가열하여 녹이고 식힌 다음 묽은아세트산 2 mL, 아질산나트륨시액 1 mL 및 물을 넣어 25 mL로 할 때 액의 색은 다음 비교액보다 진하지 않다.</u>	2) 디메틸아닐린 20 ppm 이하이 약 0.50 g에 물 20 mL를 넣고 수욕에서 가열하여 녹이고 식힌 다음 묽은아세트산 2 mL, 아질산나트륨시액 1 mL 및 물을 넣어 25 mL로 할 때 액의 색은 다음 비교액보다 진하지 않다.
◦ <u>비교액 디메틸아닐린 0.10 g에 물 400 mL를 넣고 수욕에서 가온하여 녹이고 식힌 다음 물을 넣어 500 mL로 한다. 이 액 5 mL에 물을 넣어 200 mL로 한다. 이 액 1.0 mL에 묽은아세트산 2 mL, 아질산나트륨시액 1 mL 및 물을 넣어 25 mL로 한다.</u>	◦ 비교액 디메틸아닐린 0.10 g에 물 400 mL를 넣고 수욕에서 가온하여 녹이고 식힌 다음 물을 넣어 500 mL로 한다. 이 액 5 mL에 물을 넣어 200 mL로 한다. 이 액 1.0 mL에 묽은아세트산 2 mL, 아질산나트륨시액 1 mL 및 물을 넣어 25 mL로 한다.
3) 중금속 (생 략)	3) 중금속 (현행과 같음)
4) 폐놀성화합물 (생 략)	4) 폐놀성화합물 (현행과 같음)
5) 유연물질 (생 략)	5) 유연물질 (현행과 같음)
수 분 (생 략)	수 분 (현행과 같음)
강열잔분 (생 략)	강열잔분 (현행과 같음)
정 량 법 (생 략)	정 량 법 (현행과 같음)
저 장 법 (생 략)	저 장 법 (현행과 같음)

현행

개정안

디아스타제 · 프로테아제
Diastase · protease

디아스타제 · 프로테아제
Diastase · protease

이 약은 *Aspergillus oryzae* 또는 *Bacillus subtilis*를 밑거름에 접종하여 배양시킨 다음 물로 침출하여 여과하고 에탄올로 침전시켜 얻은 침전물을 원심분리하고 젤라틴용액으로 피복하여 탈수 여과 건조한 것이다. 정량할 때 1.0 g은 α-아밀라제 100,000 단위 이상, β-아밀라제 12,000 단위 이상 및 프로테아제 32,000 단위를 함유한다.

성상 이 약은 회갈색 ~ 황백색 피복한 가루이다.
확인시험 정량법에 따라 시험할 때 α-아밀라제, β-아밀라제 및 프로테아제는 양성이다.

건조감량 15.0 % 이하 (5.0 g 105 °C, 1시간).

강열잔분 30.0 % 이하 (1.0g).

정량법 1) α-아밀라제 이 약 약 1 g을 정밀하게 달아 물 또는 완충용액으로 녹여 검액으로 한다.(0.6 단위/mL). 1 %가용성전분용액 5 mL에 메클베인 완충액(pH 6.0 또는 pH 7.0) 3 mL 및 0.1% 염화칼슘액 1 mL를 넣어 37 °C로 가온하고 검액 1 mL를 넣어 잘 흔들어 섞고 37 °C에서 30 분 방치한다. 이 액 0.2 mL를 취하여 요오드용액 10 mL에 넣고 세게 흔들어 섞은 다음 물을 대조로 파장 660 nm에서 흡광도 A_a를 측정한다. 따로 검액 대신 물을 써서 위와 같이 조작하여 흡광도 A_{st}를 측정하고 100 °C에서 30 분간 가열하여 활성을 잃은 검액을 위와 같이 조작하여 흡광도 A_o를 측정한다.

o 역가정의 위의 조건에서 30 분간 10.0 mg의 전분을 소화시켰을 때 1 단위로 한다.

α-아밀라제 역가(단위/g)

$$= \frac{(A_o - A_1)}{A_{st}} \times 50 \times n \times \frac{1}{10} \times \frac{1}{\text{검체채취량(g)}}$$

n : 검액 희석배수

2) β-아밀라제 이 약 1.0 g을 정밀하게 달아 물을 넣어 녹여 검액으로 한다.(0.5 단위/mL). 0.5 % 가용성전분용액 10 mL를 삼각플라스크에 취하고 40 °C에서 30 분 방치하고 페링시액 알칼리액 2 mL를 넣어 직화상에서 2 분간 끓이고 식힌다. 다음 30 % 요오드화칼륨액 2 mL 및 25 % 황산 2 mL를 넣고 유리된 요오드를 0.05 mol/L 티오황산나트륨으로 적정

이 약은 *Aspergillus oryzae* 또는 *Bacillus subtilis*에 서 만든 전분소화력 및 단백소화력이 있는 복합효소제이며, 정량할 때 표시량의 90.0 % 이상의 소화력단위를 함유한다.

성상 이 약은 흰색 ~ 황백색 또는 황갈색의 가루로 특이한 냄새가 있다.

확인시험 정량법에 따라 시험할 때 양성반응을 나타낸다.

순도시험 변패 이 약은 변패한 냄새가 없다.

건조감량 7.0 % 이하 (1 g, 105 °C, 3 시간)

강열잔분 30.0 % 이하 (1.0 g)

정량법 1) 전분당화력 가) 검액 이 약을 0.1 % 염화나트륨액을 넣어 녹여 0.4 ~ 0.8 전분당화력단위/mL가 되도록 조절하여 검액으로 한다.

나) 기질용액 미리 감자전분 약 1 g을 정밀하게 달아 105 °C에서 2시간 건조하고 그 감량을 측정한다. 그 건조물 약 2.0 g에 해당하는 감자전분을 정밀하게 달아 물 20 mL에 넣어 녹이고 끓는 물 30 mL에 넣어 5 분 이상 호화한 다음 식히고 pH 5.6 맥클베인 완충액 10 mL 및 물을 넣어 정확하게 100 mL로 한다. 쓸 때 만든다.

다) 조작법 소화력시험법 중 전분소화력시험법 1) 전분당화력시험법에 따라 조작한다.

2) 단백소화력 가) 검액 이 약을 0.1 % 염화나트륨액을 넣어 녹여 15 ~ 25 단백소화력단위/mL가 되도록 조절하여 검액으로 한다.

나) 기질용액 소화력시험법의 단백소화력시험법 중 기질용액 2를 쓴다. 다만 pH는 7.2로 조정한다.

다) 조작법 소화력시험법의 단백소화력시험법에 따라 조작한다. 다만 침전시액은 트리클로로아세트산용액 A를 쓴다.

저장법 차광한 기밀용기.

현행

개정안

한다. 따로 효소액 대신에 물을 넣어 위와 같이 조작하여 공시험을 한다.

o 역가정의 상기 조건에서 10.0 mg의 포도당을 생성할 때 1 단위로 한다.

β -아밀라제 역가(단위/g)

$$= 1.62 \times (B - A) \times f \times n \times \frac{1}{10} \times \frac{1}{\text{검체채취량(g)}}$$

b : 공시험액의 0.05 mol/L 티오황산나트륨액 소비량 (mL)

a : 검액의 0.05 mol/L 티오황산나트륨액 소비량 (mL)

f : 0.05 mol/L 티오황산나트륨액의 규정도계수

n : 검액 희석배수

3) **프로테아제** 이 약 1.0 g을 정밀하게 달아 물 또는 완충액으로 녹여 검액으로 한다(32 단위/mL). 0.6 % 카제인액 1 mL를 시험관에 넣고 37 °C 항온수조에서 10 분간 반응시킨 다음 0.4 mol/L 크리클로로아세트산시액 2 mL를 넣고 10 분간 방치하여 여과한 여액 1 mL를 취한다. 여기에 0.4 mol/L 탄산나트륨 5 mL 및 폴린시액(1 → 3) 1 mL를 넣어 20 분간 방치한 다음 물을 대조로 파장 660 nm에서 흡광도(E_1)를 측정한다. 따로 검액 1 mL를 취하여 0.4 mol/L 크리클로로아세트산시액 2 mL를 넣고 0.6 % 카제인 용액 1 mL를 넣은 다음 10 분 뒤에 여과한다. 여액 1 mL를 취하여 이와 같이 조작하여 흡광도(E_2)를 측정한다. 또 티로신표준액(50 μ g/mL) 1 mL를 취하여 위와 같이 조작하여 흡광도(E_3)를 측정한다.

o 역가정의 위의 조건에서 1분간 티로신 1.0 μ g에 대응하는 폴린정색물을 생성할 때 1 단위로 한다.

프로테아제 역가(단위/g)

$$= \frac{(E_1 - E_2)}{E_3} \times 50 \times n \times \frac{1}{10} \times \frac{1}{\text{검체채취량(g)}}$$

n : 검액 희석배수

o 완충액 : 0.1 mol/L 인산염완충액(pH 6.0) 또는 0.1 mol/L 아세트산염완충액(pH 6.0) (프로테아제 시험용)

저장법 기밀용기.

현행

개정안

디클록사실린나트륨수화물
Dicloxacillin Sodium Hydrate

디클록사실린나트륨수화물
Dicloxacillin Sodium Hydrate

(생략)

(현행과 같음)

성상 (생략)

성상 (현행과 같음)

확인시험 1) (생략)

확인시험 1) (현행과 같음)

2) (생략)

2) (현행과 같음)

3) (생략)

3) (현행과 같음)

결정성 (생략)

결정성 (현행과 같음)

pH (생략)

pH (현행과 같음)

순도시험 디메틸아닐린 이 약 약 1.0 g을 정밀하게 달아 1 mol/L 수산화나트륨시액 5 mL와 내부표준액 1 mL를 넣은 다음 필요하면 원심분리하여 위의 맑은 액을 검액으로 한다. 따로 디메틸아닐린 약 50 mg을 정밀하게 달아 염산 2.0 mL를 넣고 물을 넣어 50 mL로 한다. 이 액 5.0 mL를 정확하게 취하여 물을 넣어 정확하게 250 mL로 한다. 이 액 1.0 mL를 정확하게 취하여 1 mol/L 수산화나트륨시액 5.0 mL를 넣고, 내부표준액 1.0 mL를 넣은 다음 필요하면 원심분리하여 위의 맑은 액을 표준액으로 한다. 검액 및 표준액 각 1 μL씩을 가지고 다음 조건으로 기체크로마토그래프법에 따라 시험하여 검액과 표준액 중의 내부표준물질의 피크면적에 대한 디메틸아닐린의 피크면적비 Q_T 및 Q_S 를 구한다 (20 ppm 이하).

순도시험 디메틸아닐린 20 ppm 이하이 약 약 1.0 g을 정밀하게 달아 1 mol/L 수산화나트륨시액 5 mL와 내부표준액 1 mL를 넣은 다음 필요하면 원심분리하여 위의 맑은 액을 검액으로 한다. 따로 디메틸아닐린 약 50 mg을 정밀하게 달아 염산 2.0 mL를 넣고 물을 넣어 50 mL로 한다. 이 액 5.0 mL를 정확하게 취하여 물을 넣어 정확하게 250 mL로 한다. 이 액 1.0 mL를 정확하게 취하여 1 mol/L 수산화나트륨시액 5.0 mL를 넣고, 내부표준액 1.0 mL를 넣은 다음 필요하면 원심분리하여 위의 맑은 액을 표준액으로 한다. 검액 및 표준액 각 1 μL씩을 가지고 다음 조건으로 기체크로마토그래프법에 따라 시험하여 검액과 표준액 중의 내부표준물질의 피크면적에 대한 디메틸아닐린의 피크면적비 Q_T 및 Q_S 를 구한다 (20 ppm 이하).

$$\begin{aligned} & \text{디메틸아닐린의 함량 (ppm)} \\ & = \frac{\text{디메틸아닐린의 채취량 (mg)}}{\text{이 약의 채취량 (mg)}} \times \frac{Q_T}{Q_S} \times \frac{\text{디메틸아닐린 순도 (\%)}}{1} \times 4 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} & \text{디메틸아닐린의 함량 (ppm)} \\ & = \frac{\text{디메틸아닐린의 채취량 (mg)}}{\text{이 약의 채취량 (mg)}} \times \frac{Q_T}{Q_S} \times \frac{\text{디메틸아닐린 순도 (\%)}}{1} \times 4 \end{aligned}$$

내부표준액 나프탈렌 50.0 mg을 시클로헥산을 넣어 녹여 50 mL로 한다. 이 액 5.0 mL를 취하여 시클로헥산으로 100 mL로 한 액을 내부표준액으로 한다.

내부표준액 나프탈렌 50.0 mg을 시클로헥산을 넣어 녹여 50 mL로 한다. 이 액 5.0 mL를 취하여 시클로헥산으로 100 mL로 한 액을 내부표준액으로 한다.

조작조건

조작조건

검출기 : 불꽃이온화검출기

검출기 : 불꽃이온화검출기

칼럼 : 안지름 약 2 mm, 길이 약 2 m인 관에 기체 크로마토그래프용규조도에 질량의 3 %의 기체크로마토그래프용 50 % 페닐 ~ 50 % 메틸폴리실록산을 입힌 것을 충전한다.

칼럼 : 안지름 약 2 mm, 길이 약 2 m인 관에 기체 크로마토그래프용규조도에 질량의 3 %의 기체크로마토그래프용 50 % 페닐 ~ 50 % 메틸폴리실록산을 입힌 것을 충전한다.

칼럼온도 : 120 °C

칼럼온도 : 120 °C

검체도입부, 검출기온도 : 150 °C

검체도입부, 검출기온도 : 150 °C

운반기체 : 질소

운반기체 : 질소

유량 : 30 mL/분

유량 : 30 mL/분

수분 (생략)

현행	개정안
무균시험 (생략)	수분 (현행과 같음)
발열성물질 (생략)	무균시험 (현행과 같음)
정량법 (생략)	발열성물질 (현행과 같음)
저장법 (생략)	정량법 (현행과 같음)
	저장법 (현행과 같음)

바캄피실린염산염
Bacampicillin Hydrochloride

(생략)

성상 (생략)

확인시험 1) (생략)

2) (생략)

3) (생략)

비선광도 (생략)

pH (생략)

순도시험 1) 중금속 (생략)

2) 비소 (생략)

3) 유리암피실린 (생략)

4) 디메틸아닐린 이 약 약 1.0 g을 정밀하게 달아 1 mol/L 수산화나트륨시액 5 mL와 내부표준액 1 mL를 넣은 다음 필요하면 원심분리하여 위의 맑은 액을 검액으로 한다. 따로 디메틸아닐린 약 50 mg을 정밀하게 달아 염산 2.0 mL를 넣고 물을 넣어 50 mL로 한다. 이 액 5.0 mL를 정확하게 취하여 물을 넣어 정확하게 250 mL로 한다. 이 액 1.0 mL를 정확하게 취하여 1 mol/L 수산화나트륨시액 5.0 mL를 넣고, 내부표준액 1.0 mL를 넣은 다음 필요하면 원심분리하여 위의 맑은 액을 표준액으로 한다. 검액 및 표준액 각 1 μ L씩을 가지고 다음 조건으로 기체크로마토그래프법에 따라 시험하여 검액과 표준액 중의 내부표준물질의 피크면적에 대한 디메틸아닐린의 피크면적비 Q_T 및 Q_S 를 구한다 (20 ppm 이하).

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

내부표준액 나프탈렌 50.0 mg을 시클로헥산을 넣어 녹여 50 mL로 한다. 이 액 5.0 mL를 취하여 시클로헥산으로 100 mL로 한 액을 내부표준액으로 한다.

조작조건

바캄피실린염산염
Bacampicillin Hydrochloride

(현행과 같음)

성상 (현행과 같음)

확인시험 1) (현행과 같음)

2) (현행과 같음)

3) (현행과 같음)

비선광도 (현행과 같음)

pH (현행과 같음)

순도시험 1) 중금속 (현행과 같음)

2) 비소 (현행과 같음)

3) 유리암피실린 (현행과 같음)

4) 디메틸아닐린 20 ppm 이하이 약 약 1.0 g을 정밀하게 달아 1 mol/L 수산화나트륨시액 5 mL와 내부표준액 1 mL를 넣은 다음 필요하면 원심분리하여 위의 맑은 액을 검액으로 한다. 따로 디메틸아닐린 약 50 mg을 정밀하게 달아 염산 2.0 mL를 넣고 물을 넣어 50 mL로 한다. 이 액 5.0 mL를 정확하게 취하여 물을 넣어 정확하게 250 mL로 한다. 이 액 1.0 mL를 정확하게 취하여 1 mol/L 수산화나트륨시액 5.0 mL를 넣고, 내부표준액 1.0 mL를 넣은 다음 필요하면 원심분리하여 위의 맑은 액을 표준액으로 한다. 검액 및 표준액 각 1 μ L씩을 가지고 다음 조건으로 기체크로마토그래프법에 따라 시험하여 검액과 표준액 중의 내부표준물질의 피크면적에 대한 디메틸아닐린의 피크면적비 Q_T 및 Q_S 를 구한다 (20 ppm 이하).

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

내부표준액 나프탈렌 50.0 mg을 시클로헥산을 넣어 녹여 50 mL로 한다. 이 액 5.0 mL를 취하여 시클로헥산으로 100 mL로 한 액을 내부표준액으로 한다.

현행	개정안
검출기 : 불꽃이온화검출기	조작조건
칼럼 : 안지름 약 2 mm, 길이 약 2 m인 관에 기체 크로마토그래프용 구조도에 질량의 3 %의 기체 크로마토그래프용 50 % 페닐 ~ 50 % 메틸폴리실록산을 입힌 것을 충전한다.	검출기 : 불꽃이온화검출기
칼럼온도 : 120 °C	칼럼 : 안지름 약 2 mm, 길이 약 2 m인 관에 기체 크로마토그래프용 구조도에 질량의 3 %의 기체 크로마토그래프용 50 % 페닐 ~ 50 % 메틸폴리실록산을 입힌 것을 충전한다.
검체도입부, 검출기온도 : 150 °C	칼럼온도 : 120 °C
운반기체 : 질소	검체도입부, 검출기온도 : 150 °C
유량 : 30 mL/분	운반기체 : 질소
수분 (생략)	유량 : 30 mL/분
강열잔분 (생략)	수분 (현행과 같음)
정량법 (생략)	강열잔분 (현행과 같음)
저장법 (생략)	정량법 (현행과 같음)
	저장법 (현행과 같음)

세파드록실수화물 Cefadroxil Hydrate

(생략)

성상 (생략)

확인시험 1) (생략)

2) (생략)

3) (생략)

결정성 (생략)

비선광도 (생략)

pH (생략)

순도시험 1) 중금속 (생략)

2) 유연물질 (생략)

3) 디메틸아닐린 이 약 약 1.0 g을 정밀하게 달아 1 mol/L 수산화나트륨시액 5 mL와 내부표준액 1 mL를 넣은 다음 필요하면 원심분리하여 위의 맑은 액을 검액으로 한다. 따로 디메틸아닐린 약 50 mg을 정밀하게 달아 염산 2.0 mL를 넣고 물을 넣어 50 mL로 한다. 이 액 5.0 mL를 정확하게 취하여 물을 넣어 정확하게 250 mL로 한다. 이 액 1.0 mL를 정확하게 취하여 1 mol/L 수산화나트륨시액 5.0 mL를 넣고, 내부표준액 1.0 mL를 넣은 다음 필요하면 원심분리하여 위의 맑은 액을 표준액으로 한다. 검액 및 표준액 각 1 µL씩을 가지고 다음 조건으로 기체 크로마토그래프법에 따라 시험하여 검액과 표준액 중의 내부표준물질의 피크면적에 대한 디메틸아닐린의 피크면적비 Q_T 및 Q_S 를 구한다 (20 ppm 이하).

세파드록실수화물 Cefadroxil Hydrate

(현행과 같음)

성상 (현행과 같음)

확인시험 1) (현행과 같음)

2) (현행과 같음)

3) (현행과 같음)

결정성 (현행과 같음)

비선광도 (현행과 같음)

pH (현행과 같음)

순도시험 1) 중금속 (현행과 같음)

2) 유연물질 (현행과 같음)

3) 디메틸아닐린 20 ppm 이하이 약 약 1.0 g을 정밀하게 달아 1 mol/L 수산화나트륨시액 5 mL와 내부표준액 1 mL를 넣은 다음 필요하면 원심분리하여 위의 맑은 액을 검액으로 한다. 따로 디메틸아닐린 약 50 mg을 정밀하게 달아 염산 2.0 mL를 넣고 물을 넣어 50 mL로 한다. 이 액 5.0 mL를 정확하게 취하여 물을 넣어 정확하게 250 mL로 한다. 이 액 1.0 mL를 정확하게 취하여 1 mol/L 수산화나트륨시액 5.0 mL를 넣고, 내부표준액 1.0 mL를 넣은 다음 필요하면 원심분리하여 위의 맑은 액을 표준액으로 한다. 검액 및 표준액 각 1 µL씩을 가지고 다음 조건으로 기체 크로마토그래프법에 따라 시험하여 검액과 표준액 중의 내부표준물질의 피크면적에 대한 디메틸아닐린의 피크면적비 Q_T 및 Q_S 를 구한다 (20 ppm 이하).

현 행

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

내부표준액 나프탈렌 50.0 mg을 시클로헥산을 넣어 녹여 50 mL로 한다. 이 액 5.0 mL를 취하여 시클로헥산으로 100 mL로 한 액을 내부표준액으로 한다.

조작조건

검출기 : 불꽃이온화검출기

칼 럼 : 안지름 약 2 mm, 길이 약 2 m인 관에 기체 크로마토그래프용규조도에 질량의 3 %의 기체크로마토그래프용 50 % 페닐 ~ 50 % 메틸폴리실록산을 입힌 것을 충전한다.

칼럼온도 : 120 °C

검체도입부, 검출기온도 : 150 °C

운반기체 : 질소

유 량 : 30 mL/분

pH (생 략)

수 분 (생 략)

정 량 법 (생 략)

저 장 법 (생 략)

개 정 안

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

내부표준액 나프탈렌 50.0 mg을 시클로헥산을 넣어 녹여 50 mL로 한다. 이 액 5.0 mL를 취하여 시클로헥산으로 100 mL로 한 액을 내부표준액으로 한다.

조작조건

검출기 : 불꽃이온화검출기

칼 럼 : 안지름 약 2 mm, 길이 약 2 m인 관에 기체 크로마토그래프용규조도에 질량의 3 %의 기체크로마토그래프용 50 % 페닐 ~ 50 % 메틸폴리실록산을 입힌 것을 충전한다.

칼럼온도 : 120 °C

검체도입부, 검출기온도 : 150 °C

운반기체 : 질소

유 량 : 30 mL/분

pH (현행과 같음)

수 분 (현행과 같음)

정 량 법 (현행과 같음)

저 장 법 (현행과 같음)

세 파졸린나트륨
Cefazolin Sodium

(생 략)

성 상 (생 략)

확인시험 1) (생 략)

2) (생 략)

3) (생 략)

비선풋도 (생 략)

pH (생 략)

흡 광 도 (생 략)

순도시험 1) 용해상태 (생 략)

2) 중금속 (생 략)

3) 비소 (생 략)

4) 유연물질 (생 략)

5) 디메틸아닐린 이 약 약 1.0 g을 정밀하게 달아 1 mol/L 수산화나트륨시액 5 mL와 내부표준액 1 mL를 넣은 다음 필요하면 원심분리하여 위의 맑은 액을 검액으로 한다. 따로 디메틸아닐린 약 50 mg을 정밀하

세 파졸린나트륨
Cefazolin Sodium

(현행과 같음)

성 상 (현행과 같음)

확인시험 1) (현행과 같음)

2) (현행과 같음)

3) (현행과 같음)

비선풋도 (현행과 같음)

pH (현행과 같음)

흡 광 도 (현행과 같음)

순도시험 1) 용해상태 (현행과 같음)

2) 중금속 (현행과 같음)

3) 비소 (현행과 같음)

4) 유연물질 (현행과 같음)

5) 디메틸아닐린 20 ppm 이하이 약 약 1.0 g을 정밀하게 달아 1 mol/L 수산화나트륨시액 5 mL와 내부표준액 1 mL를 넣은 다음 필요하면 원심분리하여 위의 맑은 액을 검액으로 한다. 따로 디메틸아닐린 약

현행

계 달아 염산 2.0 mL를 넣고 물을 넣어 50 mL로 한다. 이 액 5.0 mL를 정확하게 취하여 물을 넣어 정확하게 250 mL로 한다. 이 액 1.0 mL를 정확하게 취하여 1 mol/L 수산화나트륨시액 5.0 mL를 넣고, 내부표준액 1.0 mL를 넣은 다음 필요하면 원심분리하여 위의 맑은 액을 표준액으로 한다. 검액 및 표준액 각 1 μL씩을 가지고 다음 조건으로 기체크로마토그래프법에 따라 시험하여 검액과 표준액 중의 내부표준물질의 피크면적에 대한 디메틸아닐린의 피크면적비 Q_T 및 Q_S 를 구한다 (20 ppm 이하).

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

내부표준액 나프탈렌 50.0 mg을 시클로헥산을 넣어 녹여 50 mL로 한다. 이 액 5.0 mL를 취하여 시클로헥산으로 100 mL로 한 액을 내부표준액으로 한다.

조작조건

검출기 : 불꽃이온화검출기

칼 럼 : 안지름 약 2 mm, 길이 약 2 m인 관에 기체 크로마토그래프용규조도에 질량의 3 %의 기체크로마토그래프용 50 % 페닐 ~ 50 % 메틸폴리실록산을 입힌 것을 충전한다.

칼럼온도 : 120 °C

검체도입부, 검출기온도 : 150 °C

운반기체 : 질소

유 량 : 30 mL/분

수 분 (생 략)

무균시험 (생 략)

엔도톡신 (생 략)

정 량 법 (생 략)

저 장 법 (생 략)

**세팔렉신수화물
Cefalexin Hydrate**

(생 략)

성 상 (생 략)

확인시험 1) (생 략)

2) (생 략)

개정안

50 mg을 정밀하게 달아 염산 2.0 mL를 넣고 물을 넣어 50 mL로 한다. 이 액 5.0 mL를 정확하게 취하여 물을 넣어 정확하게 250 mL로 한다. 이 액 1.0 mL를 정확하게 취하여 1 mol/L 수산화나트륨시액 5.0 mL를 넣고, 내부표준액 1.0 mL를 넣은 다음 필요하면 원심분리하여 위의 맑은 액을 표준액으로 한다. 검액 및 표준액 각 1 μL씩을 가지고 다음 조건으로 기체크로마토그래프법에 따라 시험하여 검액과 표준액 중의 내부표준물질의 피크면적에 대한 디메틸아닐린의 피크면적비 Q_T 및 Q_S 를 구한다 (20 ppm 이하).

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

내부표준액 나프탈렌 50.0 mg을 시클로헥산을 넣어 녹여 50 mL로 한다. 이 액 5.0 mL를 취하여 시클로헥산으로 100 mL로 한 액을 내부표준액으로 한다.

조작조건

검출기 : 불꽃이온화검출기

칼 럼 : 안지름 약 2 mm, 길이 약 2 m인 관에 기체 크로마토그래프용규조도에 질량의 3 %의 기체크로마토그래프용 50 % 페닐 ~ 50 % 메틸폴리실록산을 입힌 것을 충전한다.

칼럼온도 : 120 °C

검체도입부, 검출기온도 : 150 °C

운반기체 : 질소

유 량 : 30 mL/분

수 분 (현행과 같음)

무균시험 (현행과 같음)

엔도톡신 (현행과 같음)

정 량 법 (현행과 같음)

저 장 법 (현행과 같음)

**세팔렉신수화물
Cefalexin Hydrate**

(현행과 같음)

성 상 (현행과 같음)

확인시험 1) (현행과 같음)

2) (현행과 같음)

현행	개정안
3) (생략)	3) (현행과 같음)
결정성 (생략)	결정성 (현행과 같음)
비선광도 (생략)	비선광도 (현행과 같음)
pH (생략)	pH (현행과 같음)
순도시험 1) 중금속 (생략)	순도시험 1) 중금속 (현행과 같음)
2) 비소 (생략)	2) 비소 (현행과 같음)
3) 디메틸아닐린 이 약 약 1.0 g을 정밀하게 달아 1 mol/L 수산화나트륨시액 5 mL와 내부표준액 1 mL를 넣은 다음 필요하면 원심분리하여 위의 맑은 액을 검액으로 한다. 따로 디메틸아닐린 약 50 mg을 정밀하게 달아 염산 2.0 mL를 넣고 물을 넣어 50 mL로 한다. 이 액 5.0 mL를 정확하게 취하여 물을 넣어 정확하게 250 mL로 한다. 이 액 1.0 mL를 정확하게 취하여 1 mol/L 수산화나트륨시액 5.0 mL를 넣고, 내부표준액 1.0 mL를 넣은 다음 필요하면 원심분리하여 위의 맑은 액을 표준액으로 한다. 검액 및 표준액 각 1 μL씩을 가지고 다음 조건으로 기체크로마토그래프법에 따라 시험하여 검액과 표준액 중의 내부표준물질의 피크면적에 대한 디메틸아닐린의 피크면적비 Q_T 및 Q_S 를 구한다 (20 ppm 이하).	3) 디메틸아닐린 20 ppm 이하이 약 약 1.0 g을 정밀하게 달아 1 mol/L 수산화나트륨시액 5 mL와 내부표준액 1 mL를 넣은 다음 필요하면 원심분리하여 위의 맑은 액을 검액으로 한다. 따로 디메틸아닐린 약 50 mg을 정밀하게 달아 염산 2.0 mL를 넣고 물을 넣어 50 mL로 한다. 이 액 5.0 mL를 정확하게 취하여 물을 넣어 정확하게 250 mL로 한다. 이 액 1.0 mL를 정확하게 취하여 1 mol/L 수산화나트륨시액 5.0 mL를 넣고, 내부표준액 1.0 mL를 넣은 다음 필요하면 원심분리하여 위의 맑은 액을 표준액으로 한다. 검액 및 표준액 각 1 μL씩을 가지고 다음 조건으로 기체크로마토그래프법에 따라 시험하여 검액과 표준액 중의 내부표준물질의 피크면적에 대한 디메틸아닐린의 피크면적비 Q_T 및 Q_S 를 구한다 (20 ppm 이하).
$\begin{aligned} & \text{디메틸아닐린의 함량 (ppm)} \\ & = \text{디메틸아닐린의 채취량 (mg)} \\ & \times \frac{Q_T}{Q_S} \times \frac{\text{디메틸아닐린 순도 (\%)}}{\text{이 약의 채취량 (mg)}} \times 4 \end{aligned}$	$\begin{aligned} & \text{디메틸아닐린의 함량 (ppm)} \\ & = \text{디메틸아닐린의 채취량 (mg)} \\ & \times \frac{Q_T}{Q_S} \times \frac{\text{디메틸아닐린 순도 (\%)}}{\text{이 약의 채취량 (mg)}} \times 4 \end{aligned}$
내부표준액 나프탈렌 50.0 mg을 시클로헥산을 넣어 녹여 50 mL로 한다. 이 액 5.0 mL를 취하여 시클로헥산으로 100 mL로 한 액을 내부표준액으로 한다.	내부표준액 나프탈렌 50.0 mg을 시클로헥산을 넣어 녹여 50 mL로 한다. 이 액 5.0 mL를 취하여 시클로헥산으로 100 mL로 한 액을 내부표준액으로 한다.
조작조건	조작조건
검출기 : 불꽃이온화검출기	검출기 : 불꽃이온화검출기
칼럼 : 안지름 약 2 mm, 길이 약 2 m인 관에 기체 크로마토그래프용규조도에 질량의 3 %의 기체크로마토그래프용 50 % 페닐 ~ 50 % 메틸폴리실록산을 입힌 것을 충전한다.	칼럼 : 안지름 약 2 mm, 길이 약 2 m인 관에 기체 크로마토그래프용규조도에 질량의 3 %의 기체크로마토그래프용 50 % 페닐 ~ 50 % 메틸폴리실록산을 입힌 것을 충전한다.
칼럼온도 : 120 °C	칼럼온도 : 120 °C
검체도입부, 검출기온도 : 150 °C	검체도입부, 검출기온도 : 150 °C
운반기체 : 질소	운반기체 : 질소
유량 : 30 mL/분	유량 : 30 mL/분
4) 유연물질 (생략)	4) 유연물질 (현행과 같음)
수분 (생략)	수분 (현행과 같음)
정량법 (생략)	정량법 (현행과 같음)
저장법 (생략)	저장법 (현행과 같음)

현행

개정안

세포탁심나트륨
Cefotaxime Sodium

세포탁심나트륨
Cefotaxime Sodium

(생략)

(현행과 같음)

성상 (생략)

성상 (현행과 같음)

확인시험 1) (생략)

확인시험 1) (현행과 같음)

2) (생략)

2) (현행과 같음)

3) (생략)

3) (현행과 같음)

4) (생략)

4) (현행과 같음)

비선광도 (생략)

비선광도 (현행과 같음)

pH (생략)

pH (현행과 같음)

흡광도 (생략)

흡광도 (현행과 같음)

순도시험 1) 용해상태 (생략)

순도시험 1) 용해상태 (현행과 같음)

2) 황산염 (생략)

2) 황산염 (현행과 같음)

3) 중금속 (생략)

3) 중금속 (현행과 같음)

4) 비소 (생략)

4) 비소 (현행과 같음)

5) 유연물질 (생략)

5) 유연물질 (현행과 같음)

6) 디메틸아닐린 이 약 약 1.0 g을 정밀하게 달아 1 mol/L 수산화나트륨시액 5 mL와 내부표준액 1 mL를 넣은 다음 필요하면 원심분리하여 위의 맑은 액을 검액으로 한다. 따로 디메틸아닐린 약 50 mg을 정밀하게 달아 염산 2.0 mL를 넣고 물을 넣어 50 mL로 한다. 이 액 5.0 mL를 정확하게 취하여 물을 넣어 정확하게 250 mL로 한다. 이 액 1.0 mL를 정확하게 취하여 1 mol/L 수산화나트륨시액 5.0 mL를 넣고, 내부표준액 1.0 mL를 넣은 다음 필요하면 원심분리하여 위의 맑은 액을 표준액으로 한다. 검액 및 표준액 각 1 μL씩을 가지고 다음 조건으로 기체크로마토그래프법에 따라 시험하여 검액과 표준액 중의 내부표준물질의 피크면적에 대한 디메틸아닐린의 피크면적비 Q_T 및 Q_S 를 구한다 (20 ppm 이하).

6) 디메틸아닐린 20 ppm 이하이 약 약 1.0 g을 정밀하게 달아 1 mol/L 수산화나트륨시액 5 mL와 내부표준액 1 mL를 넣은 다음 필요하면 원심분리하여 위의 맑은 액을 검액으로 한다. 따로 디메틸아닐린 약 50 mg을 정밀하게 달아 염산 2.0 mL를 넣고 물을 넣어 50 mL로 한다. 이 액 5.0 mL를 정확하게 취하여 물을 넣어 정확하게 250 mL로 한다. 이 액 1.0 mL를 정확하게 취하여 1 mol/L 수산화나트륨시액 5.0 mL를 넣고, 내부표준액 1.0 mL를 넣은 다음 필요하면 원심분리하여 위의 맑은 액을 표준액으로 한다. 검액 및 표준액 각 1 μL씩을 가지고 다음 조건으로 기체크로마토그래프법에 따라 시험하여 검액과 표준액 중의 내부표준물질의 피크면적에 대한 디메틸아닐린의 피크면적비 Q_T 및 Q_S 를 구한다 (20 ppm 이하).

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

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

내부표준액 나프탈렌 50.0 mg을 시클로헥산을 넣어 녹여 50 mL로 한다. 이 액 5.0 mL를 취하여 시클로헥산으로 100 mL로 한 액을 내부표준액으로 한다.

내부표준액 나프탈렌 50.0 mg을 시클로헥산을 넣어 녹여 50 mL로 한다. 이 액 5.0 mL를 취하여 시클로헥산으로 100 mL로 한 액을 내부표준액으로 한다.

조작조건

조작조건

검출기 : 불꽃이온화검출기

검출기 : 불꽃이온화검출기

칼럼 : 안지름 약 2 mm, 길이 약 2 m인 관에 기체

현행	개정안
크로마토그래프용구조도에 질량의 3 %의 기체크로마토그래프용 50 % 페닐 ~ 50 % 메틸폴리실록산을 입힌 것을 충전한다.	칼럼 : 안지름 약 2 mm, 길이 약 2 m인 관에 기체 크로마토그래프용구조도에 질량의 3 %의 기체크로마토그래프용 50 % 페닐 ~ 50 % 메틸폴리실록산을 입힌 것을 충전한다.
칼럼온도 : 120 °C	칼럼온도 : 120 °C
검체도입부, 검출기온도 : 150 °C	검체도입부, 검출기온도 : 150 °C
운반기체 : 질소	운반기체 : 질소
유량 : 30 mL/분	유량 : 30 mL/분
건조감량 (생략)	건조감량 (현행과 같음)
무균시험 (생략)	무균시험 (현행과 같음)
엔도톡신 (생략)	엔도톡신 (현행과 같음)
정량법 (생략)	정량법 (현행과 같음)
저장법 (생략)	저장법 (현행과 같음)

세푸록심나트륨 Cefuroxime Sodium

(생략)

성상 (생략)

확인시험 1) (생략)

2) (생략)

3) (생략)

4) (생략)

비선광도 (생략)

pH (생략)

순도시험 1) 용해상태 (생략)

2) 중금속 (생략)

3) 비소 (생략)

4) 유연물질 (생략)

5) 디메틸아닐린 이 약 약 1.0 g을 정밀하게 달아 1 mol/L 수산화나트륨시액 5 mL와 내부표준액 1 mL를 넣은 다음 필요하면 원심분리하여 위의 맑은 액을 검액으로 한다. 따로 디메틸아닐린 약 50 mg을 정밀하게 달아 염산 2.0 mL를 넣고 물을 넣어 50 mL로 한다. 이 액 5.0 mL를 정확하게 취하여 물을 넣어 정확하게 250 mL로 한다. 이 액 1.0 mL를 정확하게 취하여 1 mol/L 수산화나트륨시액 5.0 mL를 넣고, 내부표준액 1.0 mL를 넣은 다음 필요하면 원심분리하여 위의 맑은 액을 표준액으로 한다. 검액 및 표준액 각 1 μL씩을 가지고 다음 조건으로 기체크로마토그래프법에 따라 시험하여 검액과 표준액 중의 내부표준물질의 피크면적에 대한 디메틸아닐린의 피크면적비 Q_1 및 Q_2 를 구한다 (20 ppm 이하).

세푸록심나트륨 Cefuroxime Sodium

(현행과 같음)

성상 (현행과 같음)

확인시험 1) (현행과 같음)

2) (현행과 같음)

3) (현행과 같음)

4) (현행과 같음)

비선광도 (현행과 같음)

pH (현행과 같음)

순도시험 1) 용해상태 (현행과 같음)

2) 중금속 (현행과 같음)

3) 비소 (현행과 같음)

4) 유연물질 (현행과 같음)

5) 디메틸아닐린 20 ppm 이하이 약 약 1.0 g을 정밀하게 달아 1 mol/L 수산화나트륨시액 5 mL와 내부표준액 1 mL를 넣은 다음 필요하면 원심분리하여 위의 맑은 액을 검액으로 한다. 따로 디메틸아닐린 약 50 mg을 정밀하게 달아 염산 2.0 mL를 넣고 물을 넣어 50 mL로 한다. 이 액 5.0 mL를 정확하게 취하여 물을 넣어 정확하게 250 mL로 한다. 이 액 1.0 mL를 정확하게 취하여 1 mol/L 수산화나트륨시액 5.0 mL를 넣고, 내부표준액 1.0 mL를 넣은 다음 필요하면 원심분리하여 위의 맑은 액을 표준액으로 한다. 검액 및 표준액 각 1 μL씩을 가지고 다음 조건으로 기체크로마토그래프법에 따라 시험하여 검액과 표준액 중의 내부표준물질의 피크면적에 대한 디메틸아닐린의 피크면적비 Q_1 및 Q_2 를 구한다 (20 ppm 이하).

현행

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

내부표준액 나프탈렌 50.0 mg을 시클로헥산을 넣어 녹여 50 mL로 한다. 이 액 5.0 mL를 취하여 시클로헥산으로 100 mL로 한 액을 내부표준액으로 한다.

조작조건

검출기 : 불꽃이온화검출기

칼럼 : 안지름 약 2 mm, 길이 약 2 m인 관에 기체 크로마토그래프용규조도에 질량의 3 %의 기체크로마토그래프용 50 % 페닐 ~ 50 % 메틸폴리실록산을 입힌 것을 충전한다.

칼럼온도 : 120 °C

검체도입부, 검출기온도 : 150 °C

운반기체 : 질소

유량 : 30 mL/분

수분 (생략)

무균시험 (생략)

엔도톡신 (생략)

정량법 (생략)

저장법 (생략)

아목시실린나트륨
Amoxicillin Sodium

(생략)

성상 (생략)

확인시험 1) (생략)

2) (생략)

3) (생략)

비선광도 (생략)

pH (생략)

순도시험 1) 용해상태 (생략)

2) 중금속 (생략)

3) 요오드소비성물질 (생략)

4) 염화물(염화나트륨으로서) (생략)

5) 디메틸아닐린 이 약 약 1.0 g을 정밀하게 달아 1 mol/L 수산화나트륨시액 5 mL와 내부표준액 1 mL를 넣은 다음 필요하면 원심분리하여 위의 맑은 액을 검

개정안

하).

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

내부표준액 나프탈렌 50.0 mg을 시클로헥산을 넣어 녹여 50 mL로 한다. 이 액 5.0 mL를 취하여 시클로헥산으로 100 mL로 한 액을 내부표준액으로 한다.

조작조건

검출기 : 불꽃이온화검출기

칼럼 : 안지름 약 2 mm, 길이 약 2 m인 관에 기체 크로마토그래프용규조도에 질량의 3 %의 기체크로마토그래프용 50 % 페닐 ~ 50 % 메틸폴리실록산을 입힌 것을 충전한다.

칼럼온도 : 120 °C

검체도입부, 검출기온도 : 150 °C

운반기체 : 질소

유량 : 30 mL/분

수분 (현행과 같음)

무균시험 (현행과 같음)

엔도톡신 (현행과 같음)

정량법 (현행과 같음)

저장법 (현행과 같음)

아목시실린나트륨
Amoxicillin Sodium

(현행과 같음)

성상 (현행과 같음)

확인시험 1) (현행과 같음)

2) (현행과 같음)

3) (현행과 같음)

비선광도 (현행과 같음)

pH (현행과 같음)

순도시험 1) 용해상태 (현행과 같음)

2) 중금속 (현행과 같음)

3) 요오드소비성물질 (현행과 같음)

4) 염화물(염화나트륨으로서) (현행과 같음)

5) 디메틸아닐린 20 ppm 이하어 약 약 1.0 g을 정밀하게 달아 1 mol/L 수산화나트륨시액 5 mL와 내부표준액 1 mL를 넣은 다음 필요하면 원심분리하여 위

현행

액으로 한다. 따로 디메틸아닐린 약 50 mg을 정밀하게 달아 염산 2.0 mL를 넣고 물을 넣어 50 mL로 한다. 이 액 5.0 mL를 정확하게 취하여 물을 넣어 정확하게 250 mL로 한다. 이 액 1.0 mL를 정확하게 취하여 1 mol/L 수산화나트륨시액 5.0 mL를 넣고, 내부표준액 1.0 mL를 넣은 다음 필요하면 원심분리하여 위의 맑은 액을 표준액으로 한다. 검액 및 표준액 각 1 μ L씩을 가지고 다음 조건으로 기체크로마토그래프법에 따라 시험하여 검액과 표준액 중의 내부표준물질의 피크면적에 대한 디메틸아닐린의 피크면적비 Q_T 및 Q_S 를 구한다 (20 ppm 이하).

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

내부표준액 나프탈렌 50.0 mg을 시클로헥산을 넣어 녹여 50 mL로 한다. 이 액 5.0 mL를 취하여 시클로헥산으로 100 mL로 한 액을 내부표준액으로 한다.

조작조건

검출기 : 불꽃이온화검출기

칼럼 : 안지름 약 2 mm, 길이 약 2 m인 관에 기체 크로마토그래프용 구조도에 질량의 3 %의 기체 크로마토그래프용 50 % 페닐 ~ 50 % 메틸폴리실록산을 입힌 것을 충전한다.

칼럼온도 : 120 $^{\circ}$ C

검체도입부, 검출기온도 : 150 $^{\circ}$ C

운반기체 : 질소

유량 : 30 mL/분

6) 헥사노산2-에틸 (생략)

수분 (생략)

무균시험 (생략)

엔도톡신 (생략)

정량법 (생략)

저장법 (생략)

개정안

의 맑은 액을 검액으로 한다. 따로 디메틸아닐린 약 50 mg을 정밀하게 달아 염산 2.0 mL를 넣고 물을 넣어 50 mL로 한다. 이 액 5.0 mL를 정확하게 취하여 물을 넣어 정확하게 250 mL로 한다. 이 액 1.0 mL를 정확하게 취하여 1 mol/L 수산화나트륨시액 5.0 mL를 넣고, 내부표준액 1.0 mL를 넣은 다음 필요하면 원심분리하여 위의 맑은 액을 표준액으로 한다. 검액 및 표준액 각 1 μ L씩을 가지고 다음 조건으로 기체크로마토그래프법에 따라 시험하여 검액과 표준액 중의 내부표준물질의 피크면적에 대한 디메틸아닐린의 피크면적비 Q_T 및 Q_S 를 구한다 (20 ppm 이하).

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

내부표준액 나프탈렌 50.0 mg을 시클로헥산을 넣어 녹여 50 mL로 한다. 이 액 5.0 mL를 취하여 시클로헥산으로 100 mL로 한 액을 내부표준액으로 한다.

조작조건

검출기 : 불꽃이온화검출기

칼럼 : 안지름 약 2 mm, 길이 약 2 m인 관에 기체 크로마토그래프용 구조도에 질량의 3 %의 기체 크로마토그래프용 50 % 페닐 ~ 50 % 메틸폴리실록산을 입힌 것을 충전한다.

칼럼온도 : 120 $^{\circ}$ C

검체도입부, 검출기온도 : 150 $^{\circ}$ C

운반기체 : 질소

유량 : 30 mL/분

6) 헥사노산2-에틸 (현행과 같음)

수분 (현행과 같음)

무균시험 (현행과 같음)

엔도톡신 (현행과 같음)

정량법 (현행과 같음)

저장법 (현행과 같음)

아목시실린수화물
Amoxicillin Hydrate

(생략)

성상 (생략)

아목시실린수화물
Amoxicillin Hydrate

(현행과 같음)

성상 (현행과 같음)

현행	개정안
확인시험 (생략)	확인시험 (현행과 같음)
결정성 (생략)	결정성 (현행과 같음)
비선광도 (생략)	비선광도 (현행과 같음)
pH (생략)	pH (현행과 같음)
순도시험 1) 중금속 (생략)	순도시험 1) 중금속 (현행과 같음)
2) 비소 (생략)	2) 비소 (현행과 같음)
3) 유연물질 (생략)	3) 유연물질 (현행과 같음)
4) 디메틸아닐린 이 약 약 1.0 g을 정밀하게 달아 1 mol/L 수산화나트륨시액 5 mL와 내부표준액 1 mL를 넣은 다음 필요하면 원심분리하여 위의 맑은 액을 검액으로 한다. 따로 디메틸아닐린 약 50 mg을 정밀하게 달아 염산 2.0 mL를 넣고 물을 넣어 50 mL로 한다. 이 액 5.0 mL를 정확하게 취하여 물을 넣어 정확하게 250 mL로 한다. 이 액 1.0 mL를 정확하게 취하여 1 mol/L 수산화나트륨시액 5.0 mL를 넣고, 내부표준액 1.0 mL를 넣은 다음 필요하면 원심분리하여 위의 맑은 액을 표준액으로 한다. 검액 및 표준액 각 1 μL씩을 가지고 다음 조건으로 기체크로마토그래프법에 따라 시험하여 검액과 표준액 중의 내부표준물질의 피크면적에 대한 디메틸아닐린의 피크면적비 Q_T 및 Q_S 를 구한다 (20 ppm 이하).	4) 디메틸아닐린 20 ppm 이하의 약 약 1.0 g을 정밀하게 달아 1 mol/L 수산화나트륨시액 5 mL와 내부표준액 1 mL를 넣은 다음 필요하면 원심분리하여 위의 맑은 액을 검액으로 한다. 따로 디메틸아닐린 약 50 mg을 정밀하게 달아 염산 2.0 mL를 넣고 물을 넣어 50 mL로 한다. 이 액 5.0 mL를 정확하게 취하여 물을 넣어 정확하게 250 mL로 한다. 이 액 1.0 mL를 정확하게 취하여 1 mol/L 수산화나트륨시액 5.0 mL를 넣고, 내부표준액 1.0 mL를 넣은 다음 필요하면 원심분리하여 위의 맑은 액을 표준액으로 한다. 검액 및 표준액 각 1 μL씩을 가지고 다음 조건으로 기체크로마토그래프법에 따라 시험하여 검액과 표준액 중의 내부표준물질의 피크면적에 대한 디메틸아닐린의 피크면적비 Q_T 및 Q_S 를 구한다 (20 ppm 이하).
$\begin{aligned} & \text{디메틸아닐린의 함량 (ppm)} \\ & = \frac{\text{디메틸아닐린의 채취량 (mg)}}{\text{이 약의 채취량 (mg)}} \times 4 \\ & \times \frac{Q_T}{Q_S} \times \frac{\text{디메틸아닐린 순도 (\%)}}{\text{이 약의 채취량 (mg)}} \times 4 \end{aligned}$	$\begin{aligned} & \text{디메틸아닐린의 함량 (ppm)} \\ & = \frac{\text{디메틸아닐린의 채취량 (mg)}}{\text{이 약의 채취량 (mg)}} \times 4 \\ & \times \frac{Q_T}{Q_S} \times \frac{\text{디메틸아닐린 순도 (\%)}}{\text{이 약의 채취량 (mg)}} \times 4 \end{aligned}$
내부표준액 나프탈렌 50.0 mg을 시클로헥산을 넣어 녹여 50 mL로 한다. 이 액 5.0 mL를 취하여 시클로헥산으로 100 mL로 한 액을 내부표준액으로 한다.	내부표준액 나프탈렌 50.0 mg을 시클로헥산을 넣어 녹여 50 mL로 한다. 이 액 5.0 mL를 취하여 시클로헥산으로 100 mL로 한 액을 내부표준액으로 한다.
조작조건	조작조건
검출기 : 불꽃이온화검출기	검출기 : 불꽃이온화검출기
칼럼 : 안지름 약 2 mm, 길이 약 2 m인 관에 기체 크로마토그래프용구조도에 질량의 3 %의 기체크로마토그래프용 50 % 페닐 ~ 50 % 메틸폴리실록산을 입힌 것을 충전한다.	칼럼 : 안지름 약 2 mm, 길이 약 2 m인 관에 기체 크로마토그래프용구조도에 질량의 3 %의 기체크로마토그래프용 50 % 페닐 ~ 50 % 메틸폴리실록산을 입힌 것을 충전한다.
칼럼온도 : 120 °C	칼럼온도 : 120 °C
검체도입부, 검출기온도 : 150 °C	검체도입부, 검출기온도 : 150 °C
운반기체 : 질소	운반기체 : 질소
유량 : 30 mL/분	유량 : 30 mL/분
수분 (생략)	수분 (현행과 같음)
정량법 (생략)	정량법 (현행과 같음)
저장법 (생략)	저장법 (현행과 같음)

암피실린나트륨
Ampicillin Sodium

암피실린나트륨
Ampicillin Sodium

(생략)

(현행과 같음)

성상 (생략)

성상 (현행과 같음)

확인시험 1) (생략)

확인시험 1) (생략)

2) (생략)

2) (생략)

결정성 (생략)

결정성 (생략)

비선광도 (생략)

비선광도 (현행과 같음)

pH (생략)

pH (현행과 같음)

순도시험 1) 용해상태 (생략)

순도시험 1) 용해상태 (현행과 같음)

2) 중금속 (생략)

2) 중금속 (현행과 같음)

3) 비소 (생략)

3) 비소 (현행과 같음)

4) 유연물질 (생략)

4) 유연물질 (현행과 같음)

5) 디메틸아닐린 이 약 약 1.0 g을 정밀하게 달아 1 mol/L 수산화나트륨시액 5 mL와 내부표준액 1 mL를 넣은 다음 필요하면 원심분리하여 위의 맑은 액을 검액으로 한다. 따로 디메틸아닐린 약 50 mg을 정밀하게 달아 염산 2.0 mL를 넣고 물을 넣어 50 mL로 한다. 이 액 5.0 mL를 정확하게 취하여 물을 넣어 정확하게 250 mL로 한다. 이 액 1.0 mL를 정확하게 취하여 1 mol/L 수산화나트륨시액 5.0 mL를 넣고, 내부표준액 1.0 mL를 넣은 다음 필요하면 원심분리하여 위의 맑은 액을 표준액으로 한다. 검액 및 표준액 각 1 μL씩을 가지고 다음 조건으로 기체크로마토그래프법에 따라 시험하여 검액과 표준액 중의 내부표준물질의 피크면적에 대한 디메틸아닐린의 피크면적비 Q_T 및 Q_S 를 구한다 (20 ppm 이하).

5) 디메틸아닐린 20 ppm 이하이 약 약 1.0 g을 정밀하게 달아 1 mol/L 수산화나트륨시액 5 mL와 내부표준액 1 mL를 넣은 다음 필요하면 원심분리하여 위의 맑은 액을 검액으로 한다. 따로 디메틸아닐린 약 50 mg을 정밀하게 달아 염산 2.0 mL를 넣고 물을 넣어 50 mL로 한다. 이 액 5.0 mL를 정확하게 취하여 물을 넣어 정확하게 250 mL로 한다. 이 액 1.0 mL를 정확하게 취하여 1 mol/L 수산화나트륨시액 5.0 mL를 넣고, 내부표준액 1.0 mL를 넣은 다음 필요하면 원심분리하여 위의 맑은 액을 표준액으로 한다. 검액 및 표준액 각 1 μL씩을 가지고 다음 조건으로 기체크로마토그래프법에 따라 시험하여 검액과 표준액 중의 내부표준물질의 피크면적에 대한 디메틸아닐린의 피크면적비 Q_T 및 Q_S 를 구한다 (20 ppm 이하).

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

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

내부표준액 나프탈렌 50.0 mg을 시클로헥산을 넣어 녹여 50 mL로 한다. 이 액 5.0 mL를 취하여 시클로헥산으로 100 mL로 한 액을 내부표준액으로 한다.

내부표준액 나프탈렌 50.0 mg을 시클로헥산을 넣어 녹여 50 mL로 한다. 이 액 5.0 mL를 취하여 시클로헥산으로 100 mL로 한 액을 내부표준액으로 한다.

조작조건

조작조건

검출기 : 불꽃이온화검출기

검출기 : 불꽃이온화검출기

칼럼 : 안지름 약 2 mm, 길이 약 2 m인 관에 기체 크로마토그래프용규조도에 질량의 3 %의 기체크로마토그래프용 50 % 페닐 ~ 50 % 메틸폴리실록산을 입힌 것을 충전한다.

칼럼 : 안지름 약 2 mm, 길이 약 2 m인 관에 기체 크로마토그래프용규조도에 질량의 3 %의 기체크로마토그래프용 50 % 페닐 ~ 50 % 메틸폴리실록산을 입

현행	개정안
칼럼온도 : 120 ℃	현 것을 충전한다.
검체도입부, 검출기온도 : 150 ℃	칼럼온도 : 120 ℃
운반기체 : 질소	검체도입부, 검출기온도 : 150 ℃
유 량 : 30 mL/분	운반기체 : 질소
수 분 (생 략)	유 량 : 30 mL/분
무균시험 (생 략)	수 분 (현행과 같음)
엔도톡신 (생 략)	무균시험 (현행과 같음)
정 량 법 (생 략)	엔도톡신 (현행과 같음)
저 장 법 (생 략)	정 량 법 (현행과 같음)
	저 장 법 (현행과 같음)

암피실린무수물
Anhydrous Ampicillin

(생 략)

성 상 (생 략)
 확인시험 (생 략)
 비선광도 (생 략)
 pH (생 략)
 순도시험 1) 중금속 (생 략)

2) 비소 (생 략)

3) 유연물질 (생 략)

4) 디메틸아닐린 이 약 약 1.0 g을 정밀하게 달아 1 mol/L 수산화나트륨시액 5 mL와 내부표준액 1 mL를 넣은 다음 필요하면 원심분리하여 위의 맑은 액을 검액으로 한다. 따로 디메틸아닐린 약 50 mg을 정밀하게 달아 염산 2.0 mL를 넣고 물을 넣어 50 mL로 한다. 이 액 5.0 mL를 정확하게 취하여 물을 넣어 정확하게 250 mL로 한다. 이 액 1.0 mL를 정확하게 취하여 1 mol/L 수산화나트륨시액 5.0 mL를 넣고, 내부표준액 1.0 mL를 넣은 다음 필요하면 원심분리하여 위의 맑은 액을 표준액으로 한다. 검액 및 표준액 각 1 μL씩을 가지고 다음 조건으로 기체크로마토그래프법에 따라 시험하여 검액과 표준액 중의 내부표준물질의 피크면적에 대한 디메틸아닐린의 피크면적비 Q_T 및 Q_S 를 구한다 (20 ppm 이하).

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

내부표준액 나프탈렌 50.0 mg을 시클로헥산을 넣어

암피실린무수물
Anhydrous Ampicillin

(현행과 같음)

성 상 (현행과 같음)
 확인시험 (현행과 같음)
 비선광도 (현행과 같음)
 pH (현행과 같음)
 순도시험 1) 중금속 (현행과 같음)

2) 비소 (현행과 같음)

3) 유연물질 (현행과 같음)

4) 디메틸아닐린 20 ppm 이하이 약 약 1.0 g을 정밀하게 달아 1 mol/L 수산화나트륨시액 5 mL와 내부표준액 1 mL를 넣은 다음 필요하면 원심분리하여 위의 맑은 액을 검액으로 한다. 따로 디메틸아닐린 약 50 mg을 정밀하게 달아 염산 2.0 mL를 넣고 물을 넣어 50 mL로 한다. 이 액 5.0 mL를 정확하게 취하여 물을 넣어 정확하게 250 mL로 한다. 이 액 1.0 mL를 정확하게 취하여 1 mol/L 수산화나트륨시액 5.0 mL를 넣고, 내부표준액 1.0 mL를 넣은 다음 필요하면 원심분리하여 위의 맑은 액을 표준액으로 한다. 검액 및 표준액 각 1 μL씩을 가지고 다음 조건으로 기체크로마토그래프법에 따라 시험하여 검액과 표준액 중의 내부표준물질의 피크면적에 대한 디메틸아닐린의 피크면적비 Q_T 및 Q_S 를 구한다 (20 ppm 이하).

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

현행
녹여 50 mL로 한다. 이 액 5.0 mL를 취하여 시클로헥산으로 100 mL로 한 액을 내부표준액으로 한다.
조작조건
검출기 : 불꽃이온화검출기
칼럼 : 안지름 약 2 mm, 길이 약 2 m인 관에 기체 크로마토그래프용규조토에 질량의 3 %의 기체크로마토그래프용 50 % 페닐 ~ 50 % 메틸폴리실록산을 입힌 것을 충전한다.
칼럼온도 : 120 °C
검체도입부, 검출기온도 : 150 °C
운반기체 : 질소
유량 : 30 mL/분
수분 (생략)
무균시험 (생략)
엔도톡신 (생략)
정량법 (생략)
저장법 (생략)

개정안
내부표준액 나프탈렌 50.0 mg을 시클로헥산을 넣어 녹여 50 mL로 한다. 이 액 5.0 mL를 취하여 시클로헥산으로 100 mL로 한 액을 내부표준액으로 한다.
조작조건
검출기 : 불꽃이온화검출기
칼럼 : 안지름 약 2 mm, 길이 약 2 m인 관에 기체 크로마토그래프용규조토에 질량의 3 %의 기체크로마토그래프용 50 % 페닐 ~ 50 % 메틸폴리실록산을 입힌 것을 충전한다.
칼럼온도 : 120 °C
검체도입부, 검출기온도 : 150 °C
운반기체 : 질소
유량 : 30 mL/분
수분 (현행과 같음)
무균시험 (현행과 같음)
엔도톡신 (현행과 같음)
정량법 (현행과 같음)
저장법 (현행과 같음)

암피실린수화물 Ampicillin Hydrate

(생략)

성상 (생략)
확인시험 (생략)
결정성 (생략)
비선광도 (생략)
pH (생략)
순도시험 1) 중금속 (생략)
2) 비소 (생략)
3) 유연물질 (생략)
4) 디메틸아닐린 이 약 약 1.0 g을 정밀하게 달아 1 mol/L 수산화나트륨시액 5 mL와 내부표준액 1 mL를 넣은 다음 필요하면 원심분리하여 위의 맑은 액을 검액으로 한다. 따로 디메틸아닐린 약 50 mg을 정밀하게 달아 염산 2.0 mL를 넣고 물을 넣어 50 mL로 한다. 이 액 5.0 mL를 정확하게 취하여 물을 넣어 정확하게 250 mL로 한다. 이 액 1.0 mL를 정확하게 취하여 1 mol/L 수산화나트륨시액 5.0 mL를 넣고, 내부표준액 1.0 mL를 넣은 다음 필요하면 원심분리하여 위의 맑은 액을 표준액으로 한다. 검액 및 표준액 각 1 µL씩을 가지고 다음 조건으로 기체크로마토그래프법에 따라 시험하여 검액과 표준액 중의 내부표준물질

암피실린수화물 Ampicillin Hydrate

(현행과 같음)

성상 (현행과 같음)
확인시험 (현행과 같음)
결정성 (생략)
비선광도 (현행과 같음)
pH (현행과 같음)
순도시험 1) 중금속 (현행과 같음)
2) 비소 (현행과 같음)
3) 유연물질 (현행과 같음)
4) 디메틸아닐린 20 ppm 이하이 약 약 1.0 g을 정밀하게 달아 1 mol/L 수산화나트륨시액 5 mL와 내부표준액 1 mL를 넣은 다음 필요하면 원심분리하여 위의 맑은 액을 검액으로 한다. 따로 디메틸아닐린 약 50 mg을 정밀하게 달아 염산 2.0 mL를 넣고 물을 넣어 50 mL로 한다. 이 액 5.0 mL를 정확하게 취하여 물을 넣어 정확하게 250 mL로 한다. 이 액 1.0 mL를 정확하게 취하여 1 mol/L 수산화나트륨시액 5.0 mL를 넣고, 내부표준액 1.0 mL를 넣은 다음 필요하면 원심분리하여 위의 맑은 액을 표준액으로 한다. 검액 및 표준액 각 1 µL씩을 가지고 다음 조건으로 기체크로마토그래프법에 따라 시험하여 검액과 표

현행	개정안
<p>의 피크면적에 대한 디메틸아닐린의 피크면적비 Q_T 및 Q_S를 구한다 (20 ppm 이하).</p> $\frac{\text{디메틸아닐린의 함량 (ppm)}}{\text{= 디메틸아닐린의 채취량 (mg)}} \times \frac{Q_T}{Q_S} \times \frac{\text{디메틸아닐린 순도 (\%)}}{\text{이 약의 채취량 (mg)}} \times 4$	<p>준액 중의 내부표준물질의 피크면적에 대한 디메틸아닐린의 피크면적비 Q_T 및 Q_S를 구한다 (20 ppm 이하).</p> $\frac{\text{디메틸아닐린의 함량 (ppm)}}{\text{= 디메틸아닐린의 채취량 (mg)}} \times \frac{Q_T}{Q_S} \times \frac{\text{디메틸아닐린 순도 (\%)}}{\text{이 약의 채취량 (mg)}} \times 4$
<p>내부표준액 나프탈렌 50.0 mg을 시클로헥산을 넣어 녹여 50 mL로 한다. 이 액 5.0 mL를 취하여 시클로헥산으로 100 mL로 한 액을 내부표준액으로 한다.</p> <p>조작조건 검출기 : 불꽃이온화검출기 칼 럼 : 안지름 약 2 mm, 길이 약 2 m인 관에 기체 크로마토그래프용구조도에 질량의 3 %의 기체크로마토그래프용 50 % 페닐 ~ 50 % 메틸폴리실록산을 입힌 것을 충전한다. 칼럼온도 : 120 ℃ 검체도입부, 검출기온도 : 150 ℃ 운반기체 : 질소 유 량 : 30 mL/분 수 분 (생 략) 무균시험 (생 략) 엔도톡신 (생 략) 정 량 법 (생 략) 저 장 법 (생 략)</p>	<p>내부표준액 나프탈렌 50.0 mg을 시클로헥산을 넣어 녹여 50 mL로 한다. 이 액 5.0 mL를 취하여 시클로헥산으로 100 mL로 한 액을 내부표준액으로 한다.</p> <p>조작조건 검출기 : 불꽃이온화검출기 칼 럼 : 안지름 약 2 mm, 길이 약 2 m인 관에 기체 크로마토그래프용구조도에 질량의 3 %의 기체크로마토그래프용 50 % 페닐 ~ 50 % 메틸폴리실록산을 입힌 것을 충전한다. 칼럼온도 : 120 ℃ 검체도입부, 검출기온도 : 150 ℃ 운반기체 : 질소 유 량 : 30 mL/분 수 분 (현행과 같음) 무균시험 (현행과 같음) 엔도톡신 (현행과 같음) 정 량 법 (현행과 같음) 저 장 법 (현행과 같음)</p>

클록사실린나트륨수화물
Cloxacillin Sodium Hydrate

(생 략)

- 성 상 (생 략)
확인시험 1) (생 략)
2) (생 략)
3) (생 략)
결정성 (생 략)
비선광도 (생 략)
pH (생 략)
순도시험 1) 용해상태 (생 략)
2) 중금속 (생 략)
3) 비소 (생 략)
4) 유연물질 (생 략)

클록사실린나트륨수화물
Cloxacillin Sodium Hydrate

(현행과 같음)

- 성 상 (현행과 같음)
확인시험 1) (현행과 같음)
2) (현행과 같음)
3) (현행과 같음)
결정성 (현행과 같음)
비선광도 (현행과 같음)
pH (현행과 같음)
순도시험 1) 용해상태 (현행과 같음)
2) 중금속 (현행과 같음)
3) 비소 (현행과 같음)
4) 유연물질 (현행과 같음)

현행

5) 디메틸아닐린 이 약 약 1.0 g을 정밀하게 달아 1 mol/L 수산화나트륨시액 5 mL와 내부표준액 1 mL를 넣은 다음 필요하면 원심분리하여 위의 맑은 액을 검액으로 한다. 따로 디메틸아닐린 약 50 mg을 정밀하게 달아 염산 2.0 mL를 넣고 물을 넣어 50 mL로 한다. 이 액 5.0 mL를 정확하게 취하여 물을 넣어 정확하게 250 mL로 한다. 이 액 1.0 mL를 정확하게 취하여 1 mol/L 수산화나트륨시액 5.0 mL를 넣고, 내부표준액 1.0 mL를 넣은 다음 필요하면 원심분리하여 위의 맑은 액을 표준액으로 한다. 검액 및 표준액 각 1 μ L씩을 가지고 다음 조건으로 기체크로마토그래프법에 따라 시험하여 검액과 표준액 중의 내부표준물질의 피크면적에 대한 디메틸아닐린의 피크면적비 Q_T 및 Q_S 를 구한다 (20 ppm 이하).

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

내부표준액 나프탈렌 50.0 mg을 시클로헥산을 넣어 녹여 50 mL로 한다. 이 액 5.0 mL를 취하여 시클로헥산으로 100 mL로 한 액을 내부표준액으로 한다.

조작조건

검출기 : 불꽃이온화검출기

칼럼 : 안지름 약 2 mm, 길이 약 2 m인 관에 기체 크로마토그래프용규조도에 질량의 3 %의 기체크로마토그래프용 50 % 페닐 ~ 50 % 메틸폴리실록산을 입힌 것을 충전한다.

칼럼온도 : 120 $^{\circ}$ C

검체도입부, 검출기온도 : 150 $^{\circ}$ C

운반기체 : 질소

유량 : 30 mL/분

수분 (생략)

무균시험 (생략)

엔도톡신 (생략)

정량법 (생략)

저장법 (생략)

개정안

5) 디메틸아닐린 20 ppm 이하이 약 약 1.0 g을 정밀하게 달아 1 mol/L 수산화나트륨시액 5 mL와 내부표준액 1 mL를 넣은 다음 필요하면 원심분리하여 위의 맑은 액을 검액으로 한다. 따로 디메틸아닐린 약 50 mg을 정밀하게 달아 염산 2.0 mL를 넣고 물을 넣어 50 mL로 한다. 이 액 5.0 mL를 정확하게 취하여 물을 넣어 정확하게 250 mL로 한다. 이 액 1.0 mL를 정확하게 취하여 1 mol/L 수산화나트륨시액 5.0 mL를 넣고, 내부표준액 1.0 mL를 넣은 다음 필요하면 원심분리하여 위의 맑은 액을 표준액으로 한다. 검액 및 표준액 각 1 μ L씩을 가지고 다음 조건으로 기체크로마토그래프법에 따라 시험하여 검액과 표준액 중의 내부표준물질의 피크면적에 대한 디메틸아닐린의 피크면적비 Q_T 및 Q_S 를 구한다 (20 ppm 이하).

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

내부표준액 나프탈렌 50.0 mg을 시클로헥산을 넣어 녹여 50 mL로 한다. 이 액 5.0 mL를 취하여 시클로헥산으로 100 mL로 한 액을 내부표준액으로 한다.

조작조건

검출기 : 불꽃이온화검출기

칼럼 : 안지름 약 2 mm, 길이 약 2 m인 관에 기체 크로마토그래프용규조도에 질량의 3 %의 기체크로마토그래프용 50 % 페닐 ~ 50 % 메틸폴리실록산을 입힌 것을 충전한다.

칼럼온도 : 120 $^{\circ}$ C

검체도입부, 검출기온도 : 150 $^{\circ}$ C

운반기체 : 질소

유량 : 30 mL/분

수분 (현행과 같음)

무균시험 (현행과 같음)

엔도톡신 (현행과 같음)

정량법 (현행과 같음)

저장법 (현행과 같음)

현행

티카르실린나트륨
Ticarcillin Sodium

(생략)

성상 (생략)

확인시험 1) (생략)

2) (생략)

비선광도 (생략)

pH (생략)

순도시험 1) 디메틸아닐린 이 약 약 1.0 g을 정밀하게 달아 1 mol/L 수산화나트륨시액 5 mL와 내부표준액 1 mL를 넣은 다음 필요하면 원심분리하여 위의 맑은 액을 검액으로 한다. 따로 디메틸아닐린 약 50 mg을 정밀하게 달아 염산 2.0 mL를 넣고 물을 넣어 50 mL로 한다. 이 액 5.0 mL를 정확하게 취하여 물을 넣어 정확하게 250 mL로 한다. 이 액 1.0 mL를 정확하게 취하여 1 mol/L 수산화나트륨시액 5.0 mL를 넣고, 내부표준액 1.0 mL를 넣은 다음 필요하면 원심분리하여 위의 맑은 액을 표준액으로 한다. 검액 및 표준액 각 1 μL씩을 가지고 다음 조건으로 기체 크로마토그래프법에 따라 시험하여 검액과 표준액 중의 내부표준물질의 피크면적에 대한 디메틸아닐린의 피크면적비 Q_T 및 Q_S 를 구한다 (20 ppm 이하).

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

내부표준액 나프탈렌 50.0 mg을 시클로헥산을 넣어 녹여 50 mL로 한다. 이 액 5.0 mL를 취하여 시클로헥산으로 100 mL로 한 액을 내부표준액으로 한다.

조작조건

검출기 : 불꽃이온화검출기

칼럼 : 안지름 약 2 mm, 길이 약 2 m인 관에 기체 크로마토그래프용규조토에 질량의 3 %의 기체 크로마토그래프용 50 % 페닐 ~ 50 % 메틸폴리실록산을 입힌 것을 충전한다.

칼럼온도 : 120 °C

검체도입부, 검출기온도 : 150 °C

운반기체 : 질소

유량 : 30 mL/분

2) 티카르실린 함량 (생략)

수분 (생략)

무균시험 (생략)

개정안

티카르실린나트륨
Ticarcillin Sodium

(현행과 같음)

성상 (현행과 같음)

확인시험 1) (현행과 같음)

2) (현행과 같음)

비선광도 (현행과 같음)

pH (현행과 같음)

순도시험 1) 디메틸아닐린 20 ppm 이하의 약 약 1.0 g을 정밀하게 달아 1 mol/L 수산화나트륨시액 5 mL와 내부표준액 1 mL를 넣은 다음 필요하면 원심분리하여 위의 맑은 액을 검액으로 한다. 따로 디메틸아닐린 약 50 mg을 정밀하게 달아 염산 2.0 mL를 넣고 물을 넣어 50 mL로 한다. 이 액 5.0 mL를 정확하게 취하여 물을 넣어 정확하게 250 mL로 한다. 이 액 1.0 mL를 정확하게 취하여 1 mol/L 수산화나트륨시액 5.0 mL를 넣고, 내부표준액 1.0 mL를 넣은 다음 필요하면 원심분리하여 위의 맑은 액을 표준액으로 한다. 검액 및 표준액 각 1 μL씩을 가지고 다음 조건으로 기체 크로마토그래프법에 따라 시험하여 검액과 표준액 중의 내부표준물질의 피크면적에 대한 디메틸아닐린의 피크면적비 Q_T 및 Q_S 를 구한다 (20 ppm 이하).

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

내부표준액 나프탈렌 50.0 mg을 시클로헥산을 넣어 녹여 50 mL로 한다. 이 액 5.0 mL를 취하여 시클로헥산으로 100 mL로 한 액을 내부표준액으로 한다.

조작조건

검출기 : 불꽃이온화검출기

칼럼 : 안지름 약 2 mm, 길이 약 2 m인 관에 기체 크로마토그래프용규조토에 질량의 3 %의 기체 크로마토그래프용 50 % 페닐 ~ 50 % 메틸폴리실록산을 입힌 것을 충전한다.

칼럼온도 : 120 °C

검체도입부, 검출기온도 : 150 °C

운반기체 : 질소

유량 : 30 mL/분

2) 티카르실린 함량 (현행과 같음)

수분 (현행과 같음)

현행	개정안
엔도톡신 (생략)	무균시험 (현행과 같음)
정량법 (생략)	엔도톡신 (현행과 같음)
저장법 (생략)	정량법 (현행과 같음)
	저장법 (현행과 같음)

판크레아틴
Pancreatin

판크레아틴
Pancreatin

Pancreatin [8049-47-6]

이 약은 식용동물, 주로 돼지의 췌장으로부터 만든 것으로 전분소화력, 단백소화력 및 지방소화력이 있는 효소제로서 1 g 당 2800 전분당화력단위 이상, 28000 단위 백소화력단위 이상 및 960 지방소화력단위 이상을 함유한다. 보통 적당한 부형제로 희석한다.

성상 이 약은 흰색 ~ 연한 노란색의 가루로 특이한 냄새가 있다.

순도시험 1) 변패 이 약은 불쾌하거나 변패한 냄새 및 맛이 없다.

2) 지방 이 약 1.0 g에 에테르 20 mL를 넣어 때때로 흔들어서 섞어 30 분간 추출한 다음 여과하고 에테르 10 mL로 씻고 여액 및 씻은 액을 합하여 에테르를 증발시켜 잔류물을 105 °C에서 2 시간 건조할 때 그 양은 20 mg 이하이다.

건조감량 4.0 % 이하 (1 g, 감압, 산화인(V), 24 시간).

강열잔분 5.0 % 이하 (1 g).

미생물함도 대장균, 살모넬라는 검출되지 않는다.

정량법 1) 전분소화력시험 가) 검액 이 약 약 0.1 g을 정밀하게 달아 적당량의 얼음으로 식힌 물을 넣어 잘 흔들어 섞고 다시 얼음으로 식힌 물을 넣어 정확하게 100 mL로 한다. 이 액 10 mL를 정확하게 취하여 얼음으로 식힌 물을 넣어 정확하게 100 mL로 한다.

나) 기질용액 전분소화력시험용 감자전분시액을 쓴다. 다만 pH 5.0의 1 mol/L 아세트산·아세트산나트륨완충액 10 mL 대신에 판크레아틴용인산염완충액 10 mL를 넣는다.

다) 조작법 소화력시험법의 전분소화력시험법 중 1) 전분당화력시험법에 따라 조작한다.

2) 단백소화력시험 가) 검액 이 약 약 0.1 g을 정밀하게 달아 적당량의 얼음으로 식힌 물을 넣어 잘 흔들어 섞고 얼음으로 식힌 물을 넣어 정확하게 200 mL로 한다.

나) 기질용액 소화력시험법의 단백소화력시험법 중

이 약은 돼지 *Sus scrofa* Linn var. *domesticus*

Gray (멧돼지과 *Suidae*)의 췌장으로부터 만든 것으로 전분소화력, 단백소화력 및 지방소화력이 있는 효소제로서 이 약은 정량할 때 표시량의 90.0 % 이상의 소화력 단위를 함유한다. 보통 적당한 부형제로 희석한다.

성상 이 약은 흰색 ~ 연한 노란색 또는 연한 황갈색의 가루로 특이한 냄새가 있다.

확인시험 정량법에 따라 시험할 때 양성반응을 나타낸다.

순도시험 1) 변패 이 약은 불쾌하거나 변패한 냄새와 맛이 없다.

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

3) 비소 이 약 2.0 g을 달아 제 2 법에 따라 조작하여 시험한다 (1 ppm 이하).

4) 지방 이 약 1.0 g에 에테르 20 mL를 넣어 때때로 흔들어서 섞어 30 분간 추출한 다음 여과하고 잔류물을 에테르 10 mL로 씻고 여액 및 씻은 액을 합하여 에테르를 증발시켜 잔류물을 105 °C에서 2 시간 건조할 때 그 양은 20 mg 이하이다.

건조감량 4.0 % 이하 (1 g, 감압, 산화인(V), 24 시간).

강열잔분 5.0 % 이하 (1 g).

정량법 1) 전분소화력시험 가) 검액 이 약을 얼음으로 식힌 물을 넣어 녹여 0.4 ~ 0.8 전분당화력단위/mL가 되도록 조절하여 검액으로 한다.

나) 기질용액 전분소화력시험용 감자전분시액을 쓴다. 다만 1 mol/L 아세트산·아세트산나트륨완충액 (pH 5.0) 10 mL 대신에 판크레아틴용인산염완충액 10 mL를 넣는다.

다) 조작법 소화력시험법의 전분소화력시험법 중 1) 전분당화력시험법에 따라 조작한다.

2) 단백소화력시험 가) 검액 이 약을 적당량의 얼음

현 행

기질용액 2를 쓴다. 다만 pH는 8.5로 조정한다.

다) 조작법 소화력시험법의 단백질시험법에 따라 조작한다. 다만 침전시액은 트리클로로아세트산시액 B를 쓴다.

3) 지방소화력시험 가) 검액 이 약 약 0.1 g을 정밀하게 달아 적당량의 얼음으로 식힌 물을 넣어 잘 흔들어 섞은 다음 얼음으로 식힌 물을 넣어 정확하게 100 mL로 한다.

나) 유화액 폴리비닐알코올 I 18 g 및 폴리비닐알코올 II 2 g을 달아 소화력시험법의 지방소화력시험법에 따라 만든다.

다) 기질용액 소화력시험법의 지방소화력시험법에 따라 만든다.

라) 조작법 소화력시험법의 지방소화력시험법에 따라 조작한다. 다만 완충액은 pH 8.0인산염완충액을 쓴다.

저 장 법 기밀용기. 30 °C 이하에 보존한다.

개 정 안

으로 식힌 물을 넣어 녹여 15 ~ 25 단백질단위/mL가 되도록 조절하여 검액으로 한다.

나) 기질용액 소화력시험법의 단백질시험법 중 기질용액 2를 쓴다. 다만 pH는 8.5로 조정한다.

다) 조작법 소화력시험법의 단백질시험법에 따라 조작한다. 다만 침전시액은 트리클로로아세트산용액 B를 쓴다.

3) 지방소화력시험 가) 검액 이 약을 적당량의 얼음으로 식힌 물을 넣어 녹여 1 ~ 5 지방소화력단위/mL가 되도록 조절하여 검액으로 한다.

나) 유화액 폴리비닐알코올 I 18 g 및 폴리비닐알코올 II 2 g을 달아 소화력시험법의 지방소화력시험법에 따라 만든다.

다) 기질용액 소화력시험법의 지방소화력시험법에 따라 만든다.

라) 조작법 소화력시험법의 지방소화력시험법에 따라 조작한다. 다만 완충액은 pH 8.0 인산염완충액을 쓴다.

저 장 법 기밀용기에 넣어 30 °C 이하에 보존한다.

플루클록사실린나트륨
Flucloxacillin Sodium

(생 략)

성 상 (생 략)

- 확인시험** 1) (생 략)
2) (생 략)
3) (생 략)
4) (생 략)
5) (생 략)
6) (생 략)

비선광도 (생 략)

pH (생 략)

순도시험 1) 유연물질 (생 략)

2) **디메틸아닐린** 이 약 약 1.0 g을 정밀하게 달아 1 mol/L 수산화나트륨시액 5 mL와 내부표준액 1 mL를 넣은 다음 필요하면 원심분리하여 위의 맑은 액을 검액으로 한다. 따로 디메틸아닐린 약 50 mg을 정밀하게 달아 염산 2.0 mL를 넣고 물을 넣어 50 mL로 한다. 이 액 5.0 mL를 정확하게 취하여 물을 넣어 정확하게 250 mL로 한다. 이 액 1.0 mL를 정확하게 취하여 1 mol/L 수산화나트륨시액 5.0 mL를 넣고, 내

플루클록사실린나트륨
Flucloxacillin Sodium

(현행과 같음)

성 상 (현행과 같음)

- 확인시험** 1) (현행과 같음)
2) (현행과 같음)
3) (현행과 같음)
4) (현행과 같음)
5) (현행과 같음)
6) (현행과 같음)

비선광도 (현행과 같음)

pH (현행과 같음)

순도시험 1) 유연물질 (현행과 같음)

2) **디메틸아닐린** 20 ppm 이하어 약 약 1.0 g을 정밀하게 달아 1 mol/L 수산화나트륨시액 5 mL와 내부표준액 1 mL를 넣은 다음 필요하면 원심분리하여 위의 맑은 액을 검액으로 한다. 따로 디메틸아닐린 약 50 mg을 정밀하게 달아 염산 2.0 mL를 넣고 물을 넣어 50 mL로 한다. 이 액 5.0 mL를 정확하게 취하여 물을 넣어 정확하게 250 mL로 한다. 이 액 1.0 mL를 정확하게 취하여 1 mol/L 수산화나트륨시액

현 행

부표준액 1.0 mL를 넣은 다음 필요하면 원심분리하여 위의 맑은 액을 표준액으로 한다. 검액 및 표준액 각 1 μL씩을 가지고 다음 조건으로 기체크로마토그래프법에 따라 시험하여 검액과 표준액 중의 내부표준물질의 피크면적에 대한 디메틸아닐린의 피크면적비 Q_T 및 Q_S 를 구한다 (20 ppm 이하).

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

내부표준액 나프탈렌 50.0 mg을 시클로헥산을 넣어 녹여 50 mL로 한다. 이 액 5.0 mL를 취하여 시클로헥산으로 100 mL로 한 액을 내부표준액으로 한다.

조작조건

검출기 : 불꽃이온화검출기

칼 럼 : 안지름 약 2 mm, 길이 약 2 m인 관에 기체 크로마토그래프용규조도에 질량의 3 %의 기체크로마토그래프용 50 % 페닐 ~ 50 % 메틸폴리실록산을 입힌 것을 충전한다.

칼럼온도 : 120 °C

검체도입부, 검출기온도 : 150 °C

운반기체 : 질소

유 량 : 30 mL/분

3) 헥사노산2-에틸 (생 략)

수 분 (생 략)

무균시험 (생 략)

발열성물질 (생 략)

정 량 법 (생 략)

저 장 법 (생 략)

개 정 안

5.0 mL를 넣고, 내부표준액 1.0 mL를 넣은 다음 필요하면 원심분리하여 위의 맑은 액을 표준액으로 한다. 검액 및 표준액 각 1 μL씩을 가지고 다음 조건으로 기체크로마토그래프법에 따라 시험하여 검액과 표준액 중의 내부표준물질의 피크면적에 대한 디메틸아닐린의 피크면적비 Q_T 및 Q_S 를 구한다 (20 ppm 이하).

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

내부표준액 나프탈렌 50.0 mg을 시클로헥산을 넣어 녹여 50 mL로 한다. 이 액 5.0 mL를 취하여 시클로헥산으로 100 mL로 한 액을 내부표준액으로 한다.

조작조건

검출기 : 불꽃이온화검출기

칼 럼 : 안지름 약 2 mm, 길이 약 2 m인 관에 기체 크로마토그래프용규조도에 질량의 3 %의 기체크로마토그래프용 50 % 페닐 ~ 50 % 메틸폴리실록산을 입힌 것을 충전한다.

칼럼온도 : 120 °C

검체도입부, 검출기온도 : 150 °C

운반기체 : 질소

유 량 : 30 mL/분

3) 헥사노산2-에틸 (현행과 같음)

수 분 (현행과 같음)

무균시험 (현행과 같음)

발열성물질 (현행과 같음)

정 량 법 (현행과 같음)

저 장 법 (현행과 같음)

피밤피실린
Pivampicillin

(생 략)

성 상 (생 략)

확인시험 (생 략)

비선광도 (생 략)

용 점 (생 략)

pH (생 략)

순도시험 1) 중금속 (생 략)

피밤피실린
Pivampicillin

(현행과 같음)

성 상 (현행과 같음)

확인시험 (현행과 같음)

비선광도 (현행과 같음)

용 점 (현행과 같음)

pH (현행과 같음)

순도시험 1) 중금속 (현행과 같음)

현행

2) 유연물질 (생략)

3) 디메틸아닐린 이 약 약 1.0 g을 정밀하게 달아 1 mol/L 수산화나트륨시액 5 mL와 내부표준액 1 mL를 넣은 다음 필요하면 원심분리하여 위의 맑은 액을 검액으로 한다. 따로 디메틸아닐린 약 50 mg을 정밀하게 달아 염산 2.0 mL를 넣고 물을 넣어 50 mL로 한다. 이 액 5.0 mL를 정확하게 취하여 물을 넣어 정확하게 250 mL로 한다. 이 액 1.0 mL를 정확하게 취하여 1 mol/L 수산화나트륨시액 5.0 mL를 넣고, 내부표준액 1.0 mL를 넣은 다음 필요하면 원심분리하여 위의 맑은 액을 표준액으로 한다. 검액 및 표준액 각 1 μL씩을 가지고 다음 조건으로 기체크로마토그래프법에 따라 시험하여 검액과 표준액 중의 내부표준물질의 피크면적에 대한 디메틸아닐린의 피크면적비 Q_T 및 Q_S 를 구한다 (20 ppm 이하).

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

내부표준액 나프탈렌 50.0 mg을 시클로헥산을 넣어 녹여 50 mL로 한다. 이 액 5.0 mL를 취하여 시클로헥산으로 100 mL로 한 액을 내부표준액으로 한다.

조작조건

검출기 : 불꽃이온화검출기

칼럼 : 안지름 약 2 mm, 길이 약 2 m인 관에 기체 크로마토그래프용규조도에 질량의 3 %의 기체크로마토그래프용 50 % 페닐 ~ 50 % 메틸폴리실록산을 입힌 것을 충전한다.

칼럼온도 : 120 °C

검체도입부, 검출기온도 : 150 °C

운반기체 : 질소

유량 : 30 mL/분

4) 2,2',2''-니트릴트리에탄올 (생략)

수분 (생략)

강열잔분 (생략)

정량법 (생략)

저장법 (생략)

개정안

2) 유연물질 (현행과 같음)

3) 디메틸아닐린 20 ppm 이하이 약 약 1.0 g을 정밀하게 달아 1 mol/L 수산화나트륨시액 5 mL와 내부표준액 1 mL를 넣은 다음 필요하면 원심분리하여 위의 맑은 액을 검액으로 한다. 따로 디메틸아닐린 약 50 mg을 정밀하게 달아 염산 2.0 mL를 넣고 물을 넣어 50 mL로 한다. 이 액 5.0 mL를 정확하게 취하여 물을 넣어 정확하게 250 mL로 한다. 이 액 1.0 mL를 정확하게 취하여 1 mol/L 수산화나트륨시액 5.0 mL를 넣고, 내부표준액 1.0 mL를 넣은 다음 필요하면 원심분리하여 위의 맑은 액을 표준액으로 한다. 검액 및 표준액 각 1 μL씩을 가지고 다음 조건으로 기체크로마토그래프법에 따라 시험하여 검액과 표준액 중의 내부표준물질의 피크면적에 대한 디메틸아닐린의 피크면적비 Q_T 및 Q_S 를 구한다 (20 ppm 이하).

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

내부표준액 나프탈렌 50.0 mg을 시클로헥산을 넣어 녹여 50 mL로 한다. 이 액 5.0 mL를 취하여 시클로헥산으로 100 mL로 한 액을 내부표준액으로 한다.

조작조건

검출기 : 불꽃이온화검출기

칼럼 : 안지름 약 2 mm, 길이 약 2 m인 관에 기체 크로마토그래프용규조도에 질량의 3 %의 기체크로마토그래프용 50 % 페닐 ~ 50 % 메틸폴리실록산을 입힌 것을 충전한다.

칼럼온도 : 120 °C

검체도입부, 검출기온도 : 150 °C

운반기체 : 질소

유량 : 30 mL/분

4) 2,2',2''-니트릴트리에탄올 (현행과 같음)

수분 (현행과 같음)

강열잔분 (현행과 같음)

정량법 (현행과 같음)

저장법 (현행과 같음)

현행

피브메실리남염산염

Pivmecillinam Hydrochloride

(생략)

성상 (생략)

확인시험 1) (생략)

2) (생략)

비선광도 (생략)

pH (생략)

순도시험 1) 중금속 (생략)

2) 비소 (생략)

3) 유연물질 (생략)

4) 디메틸아닐린 이 약 약 1.0 g을 정밀하게 달아 1 mol/L 수산화나트륨시액 5 mL와 내부표준액 1 mL를 넣은 다음 필요하면 원심분리하여 위의 맑은 액을 검액으로 한다. 따로 디메틸아닐린 약 50 mg을 정밀하게 달아 염산 2.0 mL를 넣고 물을 넣어 50 mL로 한다. 이 액 5.0 mL를 정확하게 취하여 물을 넣어 정확하게 250 mL로 한다. 이 액 1.0 mL를 정확하게 취하여 1 mol/L 수산화나트륨시액 5.0 mL를 넣고, 내부표준액 1.0 mL를 넣은 다음 필요하면 원심분리하여 위의 맑은 액을 표준액으로 한다. 검액 및 표준액 각 1 μL씩을 가지고 다음 조건으로 기체크로마토그래프법에 따라 시험하여 검액과 표준액 중의 내부표준물질의 피크면적에 대한 디메틸아닐린의 피크면적비 Q_T 및 Q_S를 구한다 (20 ppm 이하).

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

내부표준액 나프탈렌 50.0 mg을 시클로헥산을 넣어 녹여 50 mL로 한다. 이 액 5.0 mL를 취하여 시클로헥산으로 100 mL로 한 액을 내부표준액으로 한다.

조작조건

검출기 : 불꽃이온화검출기

칼럼 : 안지름 약 2 mm, 길이 약 2 m인 관에 기체 크로마토그래프용규조도에 질량의 3 %의 기체크로마토그래프용 50 % 페닐 ~ 50 % 메틸폴리실록산을 입힌 것을 충전한다.

칼럼온도 : 120 °C

검체도입부, 검출기온도 : 150 °C

운반기체 : 질소

유량 : 30 mL/분

개정안

피브메실리남염산염

Pivmecillinam Hydrochloride

(현행과 같음)

성상 (현행과 같음)

확인시험 1) (현행과 같음)

2) (현행과 같음)

비선광도 (현행과 같음)

pH (현행과 같음)

순도시험 1) 중금속 (현행과 같음)

2) 비소 (현행과 같음)

3) 유연물질 (현행과 같음)

4) 디메틸아닐린 20 ppm 이하이 약 약 1.0 g을 정밀하게 달아 1 mol/L 수산화나트륨시액 5 mL와 내부표준액 1 mL를 넣은 다음 필요하면 원심분리하여 위의 맑은 액을 검액으로 한다. 따로 디메틸아닐린 약 50 mg을 정밀하게 달아 염산 2.0 mL를 넣고 물을 넣어 50 mL로 한다. 이 액 5.0 mL를 정확하게 취하여 물을 넣어 정확하게 250 mL로 한다. 이 액 1.0 mL를 정확하게 취하여 1 mol/L 수산화나트륨시액 5.0 mL를 넣고, 내부표준액 1.0 mL를 넣은 다음 필요하면 원심분리하여 위의 맑은 액을 표준액으로 한다. 검액 및 표준액 각 1 μL씩을 가지고 다음 조건으로 기체크로마토그래프법에 따라 시험하여 검액과 표준액 중의 내부표준물질의 피크면적에 대한 디메틸아닐린의 피크면적비 Q_T 및 Q_S를 구한다 (20 ppm 이하).

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

내부표준액 나프탈렌 50.0 mg을 시클로헥산을 넣어 녹여 50 mL로 한다. 이 액 5.0 mL를 취하여 시클로헥산으로 100 mL로 한 액을 내부표준액으로 한다.

조작조건

검출기 : 불꽃이온화검출기

칼럼 : 안지름 약 2 mm, 길이 약 2 m인 관에 기체 크로마토그래프용규조도에 질량의 3 %의 기체크로마토그래프용 50 % 페닐 ~ 50 % 메틸폴리실록산을 입힌 것을 충전한다.

칼럼온도 : 120 °C

검체도입부, 검출기온도 : 150 °C

운반기체 : 질소

현 행	개 정 안
-----	-------

수 분 (생 략)
 정 량 법 (생 략)
 저 장 법 (생 략)

— 유 량 : 30 mL/분
 수 분 (현행과 같음)
 정 량 법 (현행과 같음)
 저 장 법 (현행과 같음)

피페라실린나트륨
Piperacillin Sodium

피페라실린나트륨
Piperacillin Sodium

(생 략)

(현행과 같음)

성 상 (생 략)
 확인시험 1) (생 략)
 2) (생 략)
 비선평도 (생 략)
 pH (생 략)
 순도시험 1) 용해상태 (생 략)

성 상 (현행과 같음)
 확인시험 1) (현행과 같음)
 2) (현행과 같음)
 비선평도 (현행과 같음)
 pH (현행과 같음)
 순도시험 1) 용해상태 (현행과 같음)

2) 중금속 (생 략)
 3) 비소 (생 략)
 4) 유연물질 (생 략)
 5) 디메틸아닐린 이 약 약 1.0 g을 정밀하게 달아 1 mol/L 수산화나트륨시액 5 mL와 내부표준액 1 mL를 넣은 다음 필요하면 원심분리하여 위의 맑은 액을 검액으로 한다. 따로 디메틸아닐린 약 50 mg을 정밀하게 달아 염산 2.0 mL를 넣고 물을 넣어 50 mL로 한다. 이 액 5.0 mL를 정확하게 취하여 물을 넣어 정확하게 250 mL로 한다. 이 액 1.0 mL를 정확하게 취하여 1 mol/L 수산화나트륨시액 5.0 mL를 넣고, 내부표준액 1.0 mL를 넣은 다음 필요하면 원심분리하여 위의 맑은 액을 표준액으로 한다. 검액 및 표준액 각 1 μL씩을 가지고 다음 조건으로 기체크로마토그래프법에 따라 시험하여 검액과 표준액 중의 내부표준물질의 피크면적에 대한 디메틸아닐린의 피크면적비 Q_T 및 Q_S 를 구한다 (20 ppm 이하).

2) 중금속 (현행과 같음)
 3) 비소 (현행과 같음)
 4) 유연물질 (현행과 같음)
 5) 디메틸아닐린 20 ppm 이하이 약 약 1.0 g을 정밀하게 달아 1 mol/L 수산화나트륨시액 5 mL와 내부표준액 1 mL를 넣은 다음 필요하면 원심분리하여 위의 맑은 액을 검액으로 한다. 따로 디메틸아닐린 약 50 mg을 정밀하게 달아 염산 2.0 mL를 넣고 물을 넣어 50 mL로 한다. 이 액 5.0 mL를 정확하게 취하여 물을 넣어 정확하게 250 mL로 한다. 이 액 1.0 mL를 정확하게 취하여 1 mol/L 수산화나트륨시액 5.0 mL를 넣고, 내부표준액 1.0 mL를 넣은 다음 필요하면 원심분리하여 위의 맑은 액을 표준액으로 한다. 검액 및 표준액 각 1 μL씩을 가지고 다음 조건으로 기체크로마토그래프법에 따라 시험하여 검액과 표준액 중의 내부표준물질의 피크면적에 대한 디메틸아닐린의 피크면적비 Q_T 및 Q_S 를 구한다 (20 ppm 이하).

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

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

내부표준액 나프탈렌 50.0 mg을 시클로헥산을 넣어 녹여 50 mL로 한다. 이 액 5.0 mL를 취하여 시클로헥산으로 100 mL로 한 액을 내부표준액으로 한다.

조작조건

검출기 : 불꽃이온화검출기

내부표준액 나프탈렌 50.0 mg을 시클로헥산을 넣어 녹여 50 mL로 한다. 이 액 5.0 mL를 취하여 시클로헥산으로 100 mL로 한 액을 내부표준액으로 한다.

조작조건

현행

칼럼 : 안지름 약 2 mm, 길이 약 2 m인 관에 기체 크로마토그래프용규조도에 질량의 3 %의 기체 크로마토그래프용 50 % 페닐 ~ 50 % 메틸폴리실록산을 입힌 것을 충전한다.

칼럼온도 : 120 °C

검체도입부, 검출기온도 : 150 °C

운반기체 : 질소

유량 : 30 mL/분

수분 (생략)

무균시험 (생략)

엔도톡신 (생략)

정량법 (생략)

저장법 (생략)

개정안

~~검출기 : 불꽃이온화검출기~~

~~칼럼 : 안지름 약 2 mm, 길이 약 2 m인 관에 기체 크로마토그래프용규조도에 질량의 3 %의 기체 크로마토그래프용 50 % 페닐 ~ 50 % 메틸폴리실록산을 입힌 것을 충전한다.~~

~~칼럼온도 : 120 °C~~

~~검체도입부, 검출기온도 : 150 °C~~

~~운반기체 : 질소~~

~~유량 : 30 mL/분~~

수분 (현행과 같음)

무균시험 (현행과 같음)

엔도톡신 (현행과 같음)

정량법 (현행과 같음)

저장법 (현행과 같음)

「대한민국약전」 의약품각조 제1부 신설(안) - 의견수렴용

의약품 각조 중 효소제를 정비하여 다음과 같이 통합한 효소제를 신설하고자 한다. 이에 관한 많은 의견을 바란다.

디아스타제 · 프로테아제 · 셀룰라제 Diastase · protease · cellulase

이 약은 *Aspergillus*속 또는 *Trichoderma koningi*의 유용한 균종에서 만든 것으로 전분소화력, 단백질소화력 및 섬유소소화력이 있는 복합효소제로 그 밖에 지방소화력이 있을 수 있다. 이 약은 정량할 때 표시량의 90.0 % 이상의 소화력단위를 함유한다.

성상 이 약은 연한 노란색 가루로 특이한 냄새가 난다.

확인시험 정량법에 따라 시험할 때 양성반응을 나타낸다.

순도시험 1) **변패** 이 약은 불쾌하거나 변패한 냄새와 맛이 없다.

2) **중금속** 이 약 1.0 g을 달아 제 2 법에 따라 조작하여 시험한다. 비교액에는 납표준액 2.0 mL를 넣는다 (20 ppm 이하).

3) **비소** 이 약 2.0 g을 정밀하게 달아 제 3 법에 따라 조작하여 시험한다 (1 ppm 이하).

건조감량 10.0 % 이하 (1.0 g, 105 °C, 4 시간)

강열잔분 10.0 % 이하 (1.0 g)

정량법 1) **전분당화력** 가) **검액** 이 약을 pH 5.0 아세트산·아세트산나트륨완충액을 넣어 녹여 0.4 ~ 0.8 전분당화력단위/mL가 되도록 조절하여 검액으로 한다.

나) **기질용액** 전분소화력시험용 감자전분시액을 쓴다.

다) **조작법** 소화력시험법 중 전분소화력시험법 1) 전분당화력시험법에 따라 조작한다.

2) **단백소화력** 가) **검액** 이 약을 pH 6.0 아세트산완충액을 넣어 녹여 15 ~ 25 단백질소화력단위/mL가 되도록 조절하여 검액으로 한다.

나) **기질용액** 소화력시험법의 단백질소화력시험법 중 기질용액 2를 쓴다. 다만 pH는 6.0으로 조정한다.

다) **조작법** 소화력시험법의 단백질소화력시험법에 따

라 조작한다. 다만 침전시액은 트리클로로아세트산용액 A를 쓴다.

3) **섬유소소화력** 이 약 0.1 g을 정밀하게 달아 물을 넣어 녹여 100 mL로 하여 검액으로 한다. 카르복시메틸셀룰로오스나트륨용액 4 mL를 취하여 37 ± 0.5 °C에서 10 분간 방치하고 검액 1 mL를 넣어 흔들어서 쉬고 37 ± 0.5 °C에서 30 분간 반응시킨다. 여기에 페링시액의 알칼리성구리시액 2 mL를 넣고 흔들어서 쉬고 수욕에서 30 분간 가열한 다음 흐르는 물로 식힌다. 비소몰리브덴산시액 2 mL를 넣어 흔들어서 섞은 다음 다시 0.5 mol/L 수산화나트륨액 3 mL를 넣고 흔들어서 섞어 침전을 녹이고 20 분간 방치한 다음 pH 4.5 아세트산·아세트산나트륨완충액을 넣어 25 mL로 한다. 이 액 1 mL를 취하여 pH 4.5 아세트산·아세트산나트륨완충액 9 mL를 넣어 잘 흔들어서 섞은 다음 자외가시부흡광도측정법에 따라 시험하여 파장 750 nm에서 흡광도 A_T 를 측정한다. 따로 검액 1 mL를 취하여 페링시액의 알칼리성구리시액 2 mL를 섞은 다음 카르복시메틸셀룰로오스나트륨용액 4 mL를 넣고 흔들어서 섞는다. 이하 위와 같이 조작하여 흡광도 A_B 를 측정한다. A_T 및 A_B 에 대응하는 포도당의 양 (mg) G_T 및 G_B 를 포도당표준액검량선에서 구한다.

$$\text{섬유소소화력 (단위/g)} = \frac{G_T - G_B}{30} \times \frac{1}{0.18} \times \frac{1}{W}$$

W : 검액 1 mL 중 검체의 양 (g)

◦ **역가정의**: 상기 조건에서 1 분간에 1 μmole의 포도당에 상당하는 환원력 증가를 가져오는 효소의 양을 섬유소소화력 1 단위로 한다.

◦ **포도당 검량선**: 포도당표준품을 105 °C에서 6 시간 건조하여 약 50 mg을 정밀하게 달아 물을 넣어 녹여 정확하게 50 mL로 한다. 이 액 1, 2, 3, 4 및 5 mL씩을 정확하게 취하여 물을 넣어 정확하게 10

mL로 하여 검량선용표준액으로 한다. 물 1 mL 및 검량선용표준액 1 mL씩을 취하여 카르복시메틸셀룰로오스나트륨용액 4 mL 및 페링시액의 알칼리성구리시액 2 mL를 넣고 흔들어서 섞은 다음 수욕에서 30 분간 가열하고 물로 식힌 다음 비소몰리브덴산시액 2 mL를 넣고 흔들어서 섞는다. 다시 0.5 mol/L 수산화나트륨액 3 mL를 넣어 침전물을 녹이고 20 분간 방치한 다음 pH 4.5 아세트산·아세트산나트륨완충액을 넣어 25 mL로 한다. 이들 액 1 mL를 취하여 pH 4.5 아세트산·아세트산나트륨완충액 9 mL를 넣고 흔들어서 섞은 다음 자외부가시부흡광도측정법에 따라 시험하여 파장 750 nm에서의 흡광도 A_0 , A_1 , A_2 , A_3 , A_4 및 A_5 를 측정한다. 세로축에 흡광도 $A_1 - A_0$, $A_2 - A_0$, $A_3 - A_0$, $A_4 - A_0$, $A_5 - A_0$ 를, 가로축에 포도당의 양 (mg)으로 하여 검량선을 작성한다.

저 장 법 기밀용기.

리파제 Lipase

이 약은 *Rhizopus japonicus* 또는 *Aspergillus* 속의 유용한 균종에서 만든 지방소화력이 있는 효소제이며, 정량할 때 표시량의 90.0 % 이상의 소화력단위를 함유한다.

성 상 이 약은 흰색 ~ 회백색 또는 연한 황갈색의 가루로 특이한 냄새가 있다.

확인시험 정량법에 따라 시험할 때 양성을 나타낸다.

순도시험 1) **중금속** 이 약 1.0 g을 달아 제 2 법에 따라 시험한다. 비교액에는 납표준액 2.0 mL를 쓴다 (20 ppm 이하).

2) **비소** 이 약 1.0 g을 달아 비소시험법 제 3 법에 따라 조작하여 시험한다 (1 ppm 이하).

건조감량 8.0 % 이하 (1 g, 105 °C, 4 시간).

강열잔분 20.0 % 이하 (1 g, 향량).

정 량 법 1) **검액** 이 약을 물을 넣어 녹여 넣어 녹여 1 ~ 5 지방소화력단위/mL가 되도록 조절하여 검액으로 한다.

2) **유화액** 폴리비닐알코올(평균중합도 1725 ± 25, 함량 95.0 ± 1.0 %) 20 g을 달아 소화력시험법의 지방소화력시험법에 따라 만든다.

3) **기질용액** 소화력시험법의 지방소화력시험법에 따라 만든다.

4) **조작법** 소화력시험법의 지방소화력시험법에 따

라 조작한다. 다만 완충액은 pH 6.0 인산염완충액을 쓴다.

저 장 법 기밀용기.

셀룰라제 Cellulase

이 약은 *Aspergillus* 속 유용한 균종에서 만든 섬유소소화력이 있는 효소제이며, 정량할 때 표시량의 90.0 % 이상의 소화력단위를 함유한다.

성 상 이 약은 연한 노란색 ~ 연한 황갈색 가루로 특이한 냄새가 있다.

확인시험 정량법에 따라 시험할 때 양성반응을 나타낸다.

순도시험 1) **변패** 이 약은 불쾌하거나 변패한 냄새와 맛이 없다.

2) **중금속** 이 약 1.0 g을 달아 제 2 법에 따라 조작하여 시험한다. 비교액에는 납표준액 2.0 mL를 넣는다 (20 ppm 이하).

3) **비소** 이 약 1.0 g을 달아 제 3 법에 따라 조작하여 시험한다 (1 ppm 이하).

건조감량 5.0 % 이하 (1 g, 105 °C, 4 시간)

강열잔분 8.0 % 이하 (1 g)

정 량 법 이 약 약 0.5 g을 정밀하게 달아 물을 넣어 녹여 정확하게 200 mL로 한다. 이 액 1 mL를 취하여 물을 넣어 100 mL로 하여 검액으로 한다. 카르복시메틸셀룰로오스나트륨용액 4 mL를 취하여 37 ± 0.5 °C에서 10 분간 방치하고 검액 1 mL를 넣어 흔들어서 섞고 37 ± 0.5 °C에서 30 분간 반응시킨다. 여기에 페링시액의 알칼리성구리시액 2 mL를 넣고 흔들어서 섞고 수욕에서 30 분간 가열한 다음 흐르는 물로 식힌다. 비소몰리브덴산시액 2 mL를 넣어 흔들어서 섞은 다음 다시 0.5 mol/L 수산화나트륨액 3 mL를 넣고 흔들어서 섞어 침전을 녹이고 20 분간 방치한 다음 pH 4.5 아세트산-아세트산나트륨완충액을 넣어 25 mL로 한다. 이 액 1.0 mL를 취하여 pH 4.5 아세트산-아세트산나트륨완충액 9 mL를 넣어 잘 흔들어서 섞은 다음 자외부가시부흡광도측정법에 따라 시험하여 파장 750 nm에서 흡광도 A_T 를 측정한다. 따로 검액 1 mL를 취하여 페링시액의 알칼리성구리시액 2 mL를 섞은 다음 카르복시메틸셀룰로오스나트륨용액 4 mL를 넣고 흔들어서 섞는다. 이하 위와 같이 조작하여 흡광도 A_B 를 측정한다. A_T 및 A_B 에 대응하

는 포도당의 양 (mg) G_T 및 G_B 를 포도당표준액검량선에서 구한다.

$$\text{섭유소당화력 (단위/g)} = \frac{G_T - G_B}{30} \times \frac{1}{0.18} \times \frac{1}{W}$$

W : 검액 1 mL 중 검체의 양 (g)

- 역가정의 : 상기 조건에서 1 분간에 1 μ mole의 포도당에 상당하는 환원력 증가를 가져오는 효소의 양을 섭유소당화력 1 단위로 한다.
- 포도당 검량선 : 포도당표준품을 105 °C에서 6 시간 건조하여 약 50 mg을 정밀하게 달아 물을 넣어 녹여 정확하게 50 mL로 한다. 이 액 1, 2, 3, 4 및 5 mL씩을 정확하게 취하여 물을 넣어 정확하게 10 mL로 하여 검량선용표준액으로 한다. 물 1 mL 및 검량선용표준액 1 mL씩을 취하여 카르복시메틸셀룰로오스나트륨용액 4 mL 및 페링시액의 알칼리성구리시액 2 mL를 넣고 흔들어 섞은 다음 수욕에서 30 분간 가열하고 물로 식힌 다음 비소몰리브덴산시액 2 mL를 넣고 흔들어 섞는다. 다시 0.5 mol/L 수산화나트륨액 3 mL를 넣어 침전물을 녹이고 20 분간 방치한 다음 pH 4.5 아세트산·아세트산나트륨완충액을 넣어 25 mL로 한다. 이들 액 1.0 mL를 취하여 pH 4.5 아세트산·아세트산나트륨완충액 9 mL를 넣고 흔들어 섞은 다음 자외부가시부흡광도측정법에 따라 시험하여 파장 750 nm에서의 흡광도 A_0 , A_1 , A_2 , A_3 , A_4 및 A_5 를 측정한다. 세로축에 흡광도 $A_1 - A_0$, $A_2 - A_0$, $A_3 - A_0$, $A_4 - A_0$, $A_5 - A_0$ 를, 가로축에 포도당의 양 (mg)으로 하여 검량선을 작성한다.

저 장 법 기밀용기.

프로테아제 Protease

이 약은 *Bacillus* 속, *Aspegillus* 속 또는 *Streptomyces* 속의 유용한 균종에서 만든 단백질화력이 있는 효소제이며, 정량할 때 표시량의 90.0 % 이상의 소화력 단위를 함유한다.

성 상 이 약은 흰색 ~ 연한 노란색 또는 연한 갈색 가루로 특이한 냄새가 있다.

확인시험 이 약 약 10 mg을 달아 미리 40 °C로 가온한 젤라틴용액 (2 → 10) 10 mL에 넣어 흔들어 섞은 다음 5 분간 40 °C에 작용시킬 때 액의 점도가

감소한다.

pH 이 약 1.0 g에 물 100 mL를 넣어 녹인 액의 pH는 6.7 ~ 8.3이다.

순도시험 1) 변패 이 약은 불쾌하거나 변패한 냄새와 맛이 없다.

2) 증금속 이 약 1.0 g을 달아 제 2법에 따라 시험한다. 비교액에는 납표준액 2.0 mL를 넣는다(20 ppm 이하).

3) 비소 이 약 1.0 g을 달아 제 3 법에 따라 조작하여 시험한다 (1 ppm 이하).

건조감량 5.0 % 이하(1 g, 105 °C, 2시간)

정 량 법 1) 검액 이 약을 pH 7.4 인산염완충액을 넣어 녹여 15 ~ 25 단백질화력단위/mL가 되도록 조절하여 검액으로 한다.

2) 기질용액 소화력시험법의 단백질화력시험법 중 기질용액 2를 쓴다. 다만 pH는 7.4로 조정한다.

3) 조작법 소화력시험법의 단백질화력시험법에 따라 조작한다. 다만 침전시액은 트리클로로아세트산용액 B를 쓴다.

저 장 법 기밀용기.

「대한민국약전」 의약품각조 제1부 삭제(안) - 의견수렴용

의약품 각조 중 효소제의 정비·통합에 따라 다음과 같이 15개의 효소제를 삭제하고자 한다. 많은 의견을 바란다.

현 행	개 정 안
<p>디아스타제 · 프로테아제 · 셀룰라제2000I Diastase · protease · cellulase 2000 I (생 략)</p> <p>성 상 (생 략) 확인시험 (생 략) 순도시험 1) 중금속 (생 략) 2) 비소 (생 략) 건조감량 (생 략) 강열잔분 (생 략) 정 량 법 1) 전분당화력 (생 략) 2) 전분호정화력 (생 략) 3) 단백소화력 (pH 3.0) (생 략) 4) 단백소화력 (pH 6.0) (생 략) 5) 단백소화력 (pH 8.0) (생 략) 6) 섬유소당화력 (생 략)</p> <p>저 장 법 (생 략)</p>	<p><삭 제></p>
<p>디아스타제 · 프로테아제 · 셀룰라제2000III Diastase · protease · cellulase 2000 III (생 략)</p> <p>성 상 (생 략) 확인시험 (생 략) 건조감량 (생 략) 정 량 법 1) 전분소화력 (생 략) 2) 전분당화력 (생 략) 3) 전분호정화력 (생 략) 4) 단백소화력 (pH 3.0, pH 6.0, pH 8.0) (생 략) 5) 섬유소소화력 (생 략) 6) 지방소화력 (생 략)</p>	<p><삭 제></p>

현행

개정안

저장법 (생략)

디아스타제 · 프로테아제 · 셀룰라제 2000IV
Diastase · protease · cellulase 2000 IV
(생략)

<삭제>

성상 (생략)

확인시험 (생략)

건조감량 (생략)

정량법 (생략)

- 1) 전분당화력 (pH 4.5) (생략)
- 2) 전분호정화력 (pH 4.5) (생략)
- 3) 단백질소화력 (pH 3.0) (생략)
- 4) 섬유소당화력 (생략)

저장법 (생략)

디아스타제 · 프로테아제 · 셀룰라제 700G
Diastase · protease · cellulase 700 G
(생략)

<삭제>

성상 (생략)

확인시험 1) 전분소화력 (생략)

2) 단백질소화력 (생략)

3) 섬유소소화력 (생략)

4) 지방소화력 (생략)

입도시험 (생략)

정량법 1) 전분호정화력 (생략)

2) 단백질소화력 (생략)

3) 섬유소당화력 (생략)

저장법 (생략)

리파제 I
Lipase I
(생략)

<삭제>

성상 (생략)

확인시험 (생략)

순도시험 1) 비소 (생략)

2) 중금속 (생략)

건조감량 (생략)

현 행

개정안

정 량 법 (생 략)

저 장 법 (생 략)

리파제 II
Lipase II
(생 략)

<삭 제>

성 상 (생 략)

확인시험 (생 략)

순도시험 1) 중금속 (생 략)

2) 비소 (생 략)

건조감량 (생 략)

강열잔분 (생 략)

정 량 법 (생 략)

저 장 법 (생 략)

비오타밀라제 1500
Biotamylase 1500
(생 략)

<삭 제>

성 상 (생 략)

확인시험 (생 략)

순도시험 1) 비소 (생 략)

2) 중금속 (생 략)

건조감량 (생 략)

정 량 법 단백질화력 (pH 7.5) (생 략)

저 장 법 (생 략)

셀룰라제 AP₃ II
Cellulase AP₃ II
(생 략)

<삭 제>

성 상 (생 략)

확인시험 (생 략)

순도시험 1) 중금속 (생 략)

2) 비소 (생 략)

건조감량 (생 략)

강열잔분 (생 략)

정 량 법 섬유소소화력 (생 략)

저 장 법 (생 략)

셀룰라제AP₃III
Cellulase AP₃ III
(생략)

<삭제>

- 성상 (생략)
- 확인시험 (생략)
- 건조감량 (생략)
- 정량법 섬유소소화력 (생략)

- 저장법 (생략)

판셀라제
Pancellase
(생략)

<삭제>

- 성상 (생략)
- 확인시험 (생략)
- 순도시험 1) 중금속 (생략)
2) 비소 (생략)
- 건조감량 (생략)
- 강열잔분 (생략)
- 정량법 1) 섬유소분해력 (생략)
2) 섬유소당화력 (생략)
3) 전분당화력 (생략)
4) 단백소화력 (pH 2.6) (생략)

- 저장법 (생략)

판크레아틴I
Pancreatin I
(생략)

<삭제>

- 성상 (생략)
- 확인시험 (생략)
- 미생물한도 (생략)
- 순도시험 (생략)
- 정량법 1) 전분소화력 (생략)
2) 지방소화력 (생략)
3) 단백소화력 (생략)

- 저장법 (생략)

현 행

개 정 안

판프로신
Panprosin
(생 략)

<삭 제>

성 상 (생 략)
확인시험 (생 략)
순도시험 1) 중금속 (생 략)
2) 비소 (생 략)
건조감량 (생 략)
강열잔분 (생 략)
정 량 법 (생 략)

저 장 법 (생 략)

프로나제A
Pronase A
(생 략)

<삭 제>

성 상 (생 략)
확인시험 (생 략)
pH (생 략)
건조감량 (생 략)
정 량 법 단백질화력 (생 략)

저 장 법 (생 략)

프로나제B
Pronase B
(생 략)

<삭 제>

성 상 (생 략)
확인시험 (생 략)
건조감량 (생 략)
단백소화력 (생 략)

저 장 법 (생 략)

헤미셀룰라제

<삭 제>

현 행

개 정 안

Hemicellulase

(생 략)

성 상 (생 략)

확인시험 (생 략)

건조감량 (생 략)

정 량 법 (생 략)

저 장 법 (생 략)

「대한민국약전」 의약품각조 제2부 개정(안) - 의견수렴용

일반시험법에 이산화황시험법을 신설함에 따라 의약품각조 중 순도시험에서 이산화황을 시험하는 5개 품목에 대하여 다음과 같이 기준 값을 제외한 시험방법을 생략하도록 개정(안)을 제안하였다. 단, 대한민국약전 제2부 생약 및 생약제제에 해당하는 의약품각조에 이산화황을 시험하는 경우는 고려되지 않았으므로 추후 반영 여부를 검토할 예정이다.

또한, 첨가제 중 메틸셀룰로오스 외 15개 의약품각조에 대하여 개정(안)을 작성하였다. 이 중 카르복시메틸셀룰로오스는 카르멜로오스로, 카르복시메틸셀룰로오스나트륨은 카르멜로오스나트륨으로, 카르복시메틸셀룰로오스나트륨 정은 카르멜로오스나트륨 정으로, 카르복시메틸셀룰로오스칼슘은 카르멜로오스칼슘으로 각조명을 변경할 예정이다. 첨가제 개정(안)에 관한 많은 의견을 바란다.

현 행	개 정 안
-----	-------

감자전분
Potato Starch

(생 략)

성 상 (생 략)

확인시험 1) (생 략)

2) (생 략)

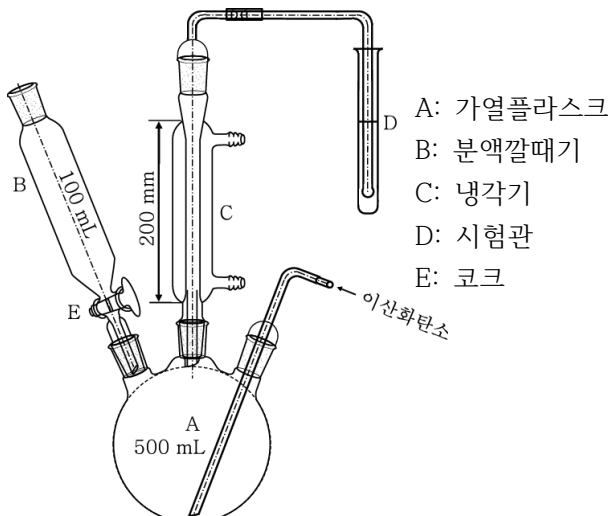
3) (생 략)

pH (생 략)

순도시험 1) 철 (생 략)

2) 산화성물질 (생 략)

3) 이산화황 장치 다음 그림과 같은 장치를 쓴다.



감자전분
Potato Starch

(현행과 같음)

성 상 (현행과 같음)

확인시험 1) (현행과 같음)

2) (현행과 같음)

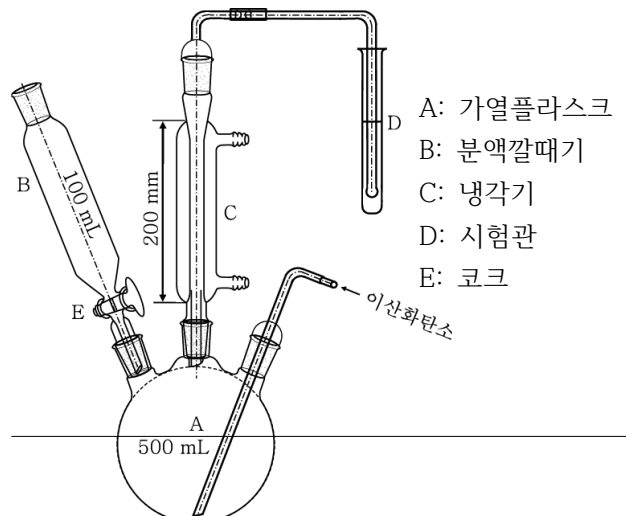
3) (현행과 같음)

pH (현행과 같음)

순도시험 1) 철 (현행과 같음)

2) 산화성물질 (현행과 같음)

3) 이산화황 50 ppm 이하
— 다음 그림과 같은 장치를 쓴다.



현행

조작법 물 150 mL를 가열플라스크에 넣고 분액깔때기의 코크를 닫고 이산화탄소를 분 당 100 ± 5 mL의 유량으로 장치에 흘린다. 냉각기의 냉각액을 흘리고 과산화수소수산화나트륨시액(물과 과산화수소 9 : 1로 혼합되어 있는 액(과산화수소시액)에 3 방울의 브로모페놀블루시액을 넣고 자청색으로 변색이 될 때까지 0.01 mol/L 수산화나트륨 시액을 넣는다. 쓸 때 만든다.) 10 mL를 수기인 시험관에 넣는다. 15 분 후 이산화탄소를 계속 흘려주면서 분액깔때기를 가열플라스크로부터 떼어내고 이 약 25 g을 정밀하게 달아 물 100 mL를 써서 가열플라스크에 옮겨 넣는다. 분액깔때기의 연결부 바깥면에 코크용 그리스를 바르고 분액깔때기를 가열플라스크의 원래의 자리에 장착한다. 분액깔때기의 코크를 닫고 2 mol/L 염산시액 80 mL를 분액깔때기에 넣은 다음 코크를 열어 가열플라스크에 흘려 넣고 이산화황이 분액깔때기로 날아가지 않도록 마지막 몇 mL가 남아있을 때 코크를 닫는다. 혼합액을 1 시간 가열한다. 수기인 시험관을 떼어내어 그 내용물을 입구가 넓은 플라스크에 옮긴다. 시험관을 소량의 물로 씻고 씻은 액은 플라스크에 넣는다. 수욕에서 10 분간 가열한 다음 식힌다. 브로모페놀블루시액 0.1 mL를 넣고 노란색이 자청색으로 변색되어 적어도 20 초간 지속할 때까지 0.1 mol/L 수산화나트륨액으로 적정한다. 같은 방법으로 공시험을 하여 보정한다. 다음 식에 따라 이산화황의 양을 구할 때 50 ppm 이하이다.

이산화황의 양 (ppm)

$$= \frac{0.1 \text{ mol/L 수산화나트륨의 소비량 (mL)}}{\text{검체 취한 양 (g)}} \times 1000 \times 3.203$$

건조감량 (생 량)
강열잔분 (생 량)
미생물한도 (생 량)
저장법 (생 량)

밀전분

Wheat Starch

(생 량)

성상 (생 량)
확인시험 1) (생 량)

개정안

조작법 물 150 mL를 가열플라스크에 넣고 분액깔때기의 코크를 닫고 이산화탄소를 분 당 100 ± 5 mL의 유량으로 장치에 흘린다. 냉각기의 냉각액을 흘리고 과산화수소수산화나트륨시액(물과 과산화수소 9 : 1로 혼합되어 있는 액(과산화수소시액)에 3 방울의 브로모페놀블루시액을 넣고 자청색으로 변색이 될 때까지 0.01 mol/L 수산화나트륨 시액을 넣는다. 쓸 때 만든다.) 10 mL를 수기인 시험관에 넣는다. 15 분 후 이산화탄소를 계속 흘려주면서 분액깔때기를 가열플라스크로부터 떼어내고 이 약 25 g을 정밀하게 달아 물 100 mL를 써서 가열플라스크에 옮겨 넣는다. 분액깔때기의 연결부 바깥면에 코크용 그리스를 바르고 분액깔때기를 가열플라스크의 원래의 자리에 장착한다. 분액깔때기의 코크를 닫고 2 mol/L 염산시액 80 mL를 분액깔때기에 넣은 다음 코크를 열어 가열플라스크에 흘려 넣고 이산화황이 분액깔때기로 날아가지 않도록 마지막 몇 mL가 남아있을 때 코크를 닫는다. 혼합액을 1 시간 가열한다. 수기인 시험관을 떼어내어 그 내용물을 입구가 넓은 플라스크에 옮긴다. 시험관을 소량의 물로 씻고 씻은 액은 플라스크에 넣는다. 수욕에서 10 분간 가열한 다음 식힌다. 브로모페놀블루시액 0.1 mL를 넣고 노란색이 자청색으로 변색되어 적어도 20 초간 지속할 때까지 0.1 mol/L 수산화나트륨액으로 적정한다. 같은 방법으로 공시험을 하여 보정한다. 다음 식에 따라 이산화황의 양을 구할 때 50 ppm 이하이다.

이산화황의 양 (ppm)

$$= \frac{0.1 \text{ mol/L 수산화나트륨의 소비량 (mL)}}{\text{검체 취한 양 (g)}} \times 1000 \times 3.203$$

건조감량 (현행과 같음)
강열잔분 (현행과 같음)
미생물한도 (현행과 같음)
저장법 (현행과 같음)

밀전분

Wheat Starch

(현행과 같음)

성상 (현행과 같음)
확인시험 1) (현행과 같음)

현행

2) (생략)

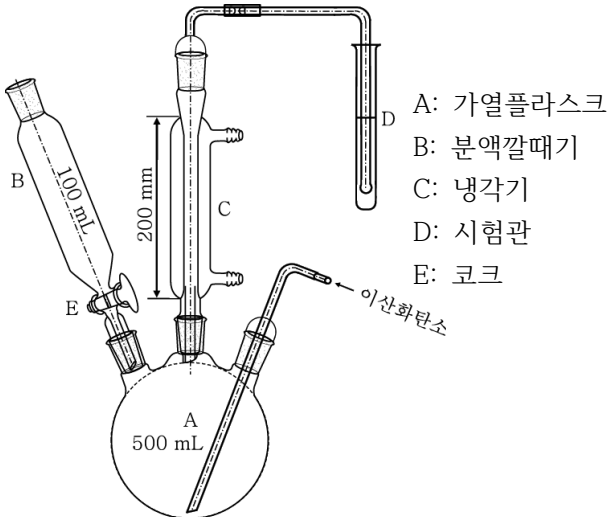
3) (생략)

pH (생략)

순도시험 1) 철 (생략)

2) 산화성물질 (생략)

3) 이산화황 장치 다음 그림과 같은 장치를 쓴다.



조작법 물 150 mL를 가열플라스크에 넣고 분액깔때기의 코크를 닫고 이산화탄소를 분 당 100 ± 5 mL의 유량으로 장치에 흘린다. 냉각기의 냉각액을 흘리고 과산화수소수산화나트륨시액(물과 과산화수소 9 : 1로 혼합되어 있는 액(과산화수소시액)에 3 방울의 브로모페놀블루시액을 넣고 자청색으로 변색이 될 때까지 0.01 mol/L 수산화나트륨 시액을 넣는다. 쓸 때만든다.) 10 mL를 수기인 시험관에 넣는다. 15 분 후 이산화탄소를 계속 흘려주면서 분액깔때기를 가열플라스크로부터 떼어내고 이 약 25 g을 정밀하게 달아 물 100 mL를 써서 가열플라스크에 옮겨 넣는다. 분액깔때기의 연결부 바깥면에 코크용 그리스를 바르고 분액깔때기를 가열플라스크의 원래의 자리에 장착한다. 분액깔때기의 코크를 닫고 2 mol/L 염산시액 80 mL를 분액깔때기에 넣은 다음 코크를 열어 가열플라스크에 흘려 넣고 이산화황이 분액깔때기로 날아가지 않도록 마지막 몇 mL가 남아있을 때 코크를 닫는다. 혼합액을 1 시간 가열한다. 수기인 시험관을 떼어내어 그 내용물을 입구가 넓은 플라스크에 옮긴다. 시험관을 소량의 물로 씻고 씻은 액은 플라스크에 넣는다. 수욕에서 10 분간 가열한 다음 식힌다. 브로모페놀블루시액 0.1 mL를 넣고 노란색이 자청색으로 변색되어 적어도 20 초간 지속할 때까지 0.1 mol/L 수산화나트륨액으

개정안

2) (현행과 같음)

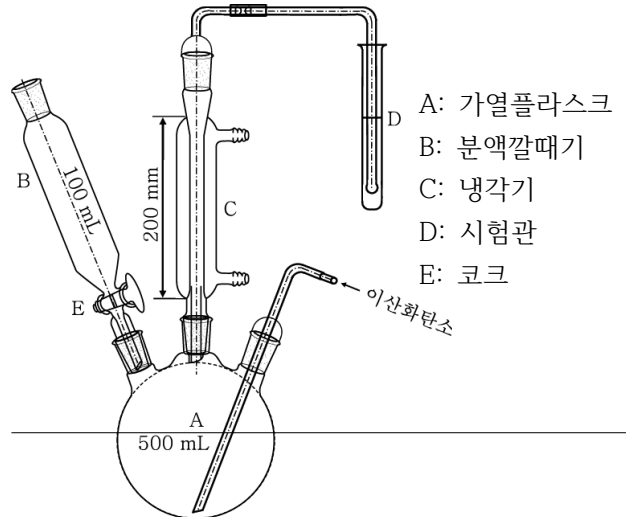
3) (현행과 같음)

pH (현행과 같음)

순도시험 1) 철 (현행과 같음)

2) 산화성물질 (현행과 같음)

3) 이산화황 50 ppm 이하
—다음 그림과 같은 장치를 쓴다.



조작법 물 150 mL를 가열플라스크에 넣고 분액깔때기의 코크를 닫고 이산화탄소를 분 당 100 ± 5 mL의 유량으로 장치에 흘린다. 냉각기의 냉각액을 흘리고 과산화수소수산화나트륨시액(물과 과산화수소 9 : 1로 혼합되어 있는 액(과산화수소시액)에 3 방울의 브로모페놀블루시액을 넣고 자청색으로 변색이 될 때까지 0.01 mol/L 수산화나트륨 시액을 넣는다. 쓸 때만든다.) 10 mL를 수기인 시험관에 넣는다. 15 분 후 이산화탄소를 계속 흘려주면서 분액깔때기를 가열플라스크로부터 떼어내고 이 약 25 g을 정밀하게 달아 물 100 mL를 써서 가열플라스크에 옮겨 넣는다. 분액깔때기의 연결부 바깥면에 코크용 그리스를 바르고 분액깔때기를 가열플라스크의 원래의 자리에 장착한다. 분액깔때기의 코크를 닫고 2 mol/L 염산시액 80 mL를 분액깔때기에 넣은 다음 코크를 열어 가열플라스크에 흘려 넣고 이산화황이 분액깔때기로 날아가지 않도록 마지막 몇 mL가 남아있을 때 코크를 닫는다. 혼합액을 1 시간 가열한다. 수기인 시험관을 떼어내어 그 내용물을 입구가 넓은 플라스크에 옮긴다. 시험관을 소량의 물로 씻고 씻은 액은 플라스크에 넣는다. 수욕에서 10 분간 가열한 다음 식힌다. 브로모페놀블루시액 0.1 mL를 넣고 노란색이 자청색으로 변색되어 적어도 20 초간 지속할 때까지 0.1 mol/L 수산화나트륨액으

현행

로 적정한다. 같은 방법으로 공시험을 하여 보정한다. 다음 식에 따라 이산화황의 양을 구할 때 50 ppm 이하이다.

$$\text{이산화황의 양 (ppm)} = \frac{0.1\text{mol/L 수산화나트륨의 소비량 (mL)}}{\text{검체 취한양 (g)}} \times 1000 \times 3.203$$

- 4) 총단백질 (생략)
- 건조감량 (생략)
- 강열잔분 (생략)
- 미생물한도 (생략)
- 저장법 (생략)

개정안

로 적정한다. 같은 방법으로 공시험을 하여 보정한다. 다음 식에 따라 이산화황의 양을 구할 때 50 ppm 이하이다.

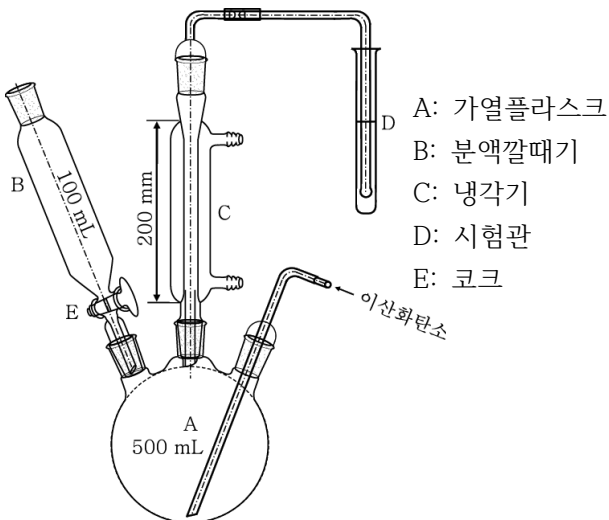
$$\text{이산화황의 양 (ppm)} = \frac{0.1\text{mol/L 수산화나트륨의 소비량 (mL)}}{\text{검체 취한양 (g)}} \times 1000 \times 3.203$$

- 4) 총단백질 (현행과 같음)
- 건조감량 (현행과 같음)
- 강열잔분 (현행과 같음)
- 미생물한도 (현행과 같음)
- 저장법 (현행과 같음)

**백당
Sucrose**

(생략)

- 성상 (생략)
- 확인시험 1) (생략)
- 2) (생략)
- 비선광도 (생략)
- 순도시험 1) 용해상태 (생략)
- 2) 염화물 (생략)
- 3) 황산염 (생략)
- 4) 이산화황 장치 다음 그림과 같은 장치를 쓴다.

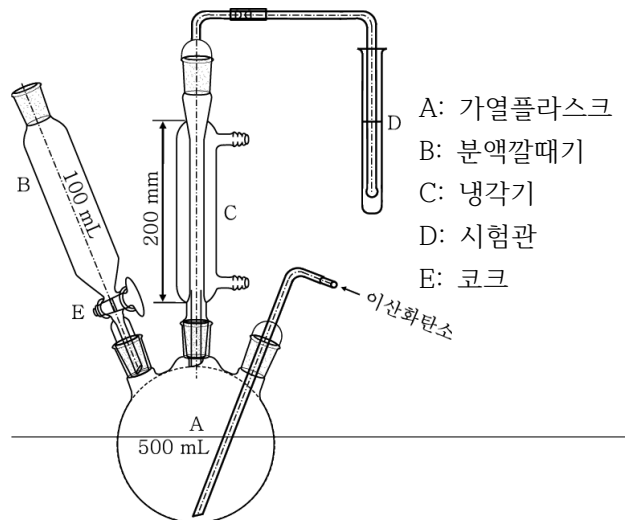


조작법 물 150 mL를 가열플라스크에 넣고 분액깔때기

**백당
Sucrose**

(현행과 같음)

- 성상 (현행과 같음)
- 확인시험 1) (현행과 같음)
- 2) (현행과 같음)
- 비선광도 (현행과 같음)
- 순도시험 1) 용해상태 (현행과 같음)
- 2) 염화물 (현행과 같음)
- 3) 황산염 (현행과 같음)
- 4) 이산화황 20 ppm 이하 다음 그림과 같은 장치를 쓴다.



조작법 물 150 mL를 가열플라스크에 넣고 분액깔때기

현행

기의 코크를 닫고 이산화탄소를 분 당 100 ± 5 mL의 유량으로 장치에 흘린다. 냉각기의 냉각액을 흘리고 과산화수소수산화나트륨시액(물과 과산화수소 9 : 1로 혼합되어 있는 액(과산화수소시액)에 3 방울의 브로모페놀블루시액을 넣고 자청색으로 변색이 될 때까지 0.01 mol/L 수산화나트륨 시액을 넣는다. 쓸 때 만든다.) 10 mL를 수기인 시험관에 넣는다. 15 분 후 이산화탄소를 계속 흘려주면서 분액깔때기를 가열플라스크로부터 떼어내고 이 약 25 g을 정밀하게 달아 물 100 mL를 써서 가열플라스크에 옮겨 넣는다. 분액깔때기의 연결부 바깥면에 코크용 그리스를 바르고 분액깔때기를 가열플라스크의 원래의 자리에 장착한다. 분액깔때기의 코크를 닫고 2 mol/L 염산시액 80 mL를 분액깔때기에 넣은 다음 코크를 열어 가열플라스크에 흘려 넣고 이산화황이 분액깔때기로 날아가지 않도록 마지막 몇 mL가 남아있을 때 코크를 닫는다. 혼합액을 1 시간 가열한다. 수기인 시험관을 떼어내어 그 내용물을 입구가 넓은 플라스크에 옮긴다. 시험관을 소량의 물로 씻고 씻은 액은 플라스크에 넣는다. 수욕에서 10 분간 가열한 다음 식힌다. 브로모페놀블루시액 0.1 mL를 넣고 노란색이 자청색으로 변색되어 적어도 20 초간 지속할 때까지 0.1 mol/L 수산화나트륨액으로 적정한다. 같은 방법으로 공시험을 하여 보정한다. 다음 식에 따라 이산화황의 양을 구할 때 20 ppm 이하이다.

이산화황의 양 (ppm)

$$= \frac{0.1 \text{ mol/L 수산화나트륨의 소비량 (mL)}}{\text{검체 취한 양 (g)}} \times 1000 \times 3.203$$

- 5) 칼슘 (생 략)
- 6) 중금속 (생 략)
- 7) 납 (생 략)
- 7) 비소 (생 략)
- 9) 전화당 (생 략)

건조감량 (생 략)

강열잔분 (생 략)

저장법 (생 략)

쌀전분
Rice Starch

(생 략)

개정안

기의 코크를 닫고 이산화탄소를 분 당 100 ± 5 mL의 유량으로 장치에 흘린다. 냉각기의 냉각액을 흘리고 과산화수소수산화나트륨시액(물과 과산화수소 9 : 1로 혼합되어 있는 액(과산화수소시액)에 3 방울의 브로모페놀블루시액을 넣고 자청색으로 변색이 될 때까지 0.01 mol/L 수산화나트륨 시액을 넣는다. 쓸 때 만든다.) 10 mL를 수기인 시험관에 넣는다. 15 분 후 이산화탄소를 계속 흘려주면서 분액깔때기를 가열플라스크로부터 떼어내고 이 약 25 g을 정밀하게 달아 물 100 mL를 써서 가열플라스크에 옮겨 넣는다. 분액깔때기의 연결부 바깥면에 코크용 그리스를 바르고 분액깔때기를 가열플라스크의 원래의 자리에 장착한다. 분액깔때기의 코크를 닫고 2 mol/L 염산시액 80 mL를 분액깔때기에 넣은 다음 코크를 열어 가열플라스크에 흘려 넣고 이산화황이 분액깔때기로 날아가지 않도록 마지막 몇 mL가 남아있을 때 코크를 닫는다. 혼합액을 1 시간 가열한다. 수기인 시험관을 떼어내어 그 내용물을 입구가 넓은 플라스크에 옮긴다. 시험관을 소량의 물로 씻고 씻은 액은 플라스크에 넣는다. 수욕에서 10 분간 가열한 다음 식힌다. 브로모페놀블루시액 0.1 mL를 넣고 노란색이 자청색으로 변색되어 적어도 20 초간 지속할 때까지 0.1 mol/L 수산화나트륨액으로 적정한다. 같은 방법으로 공시험을 하여 보정한다. 다음 식에 따라 이산화황의 양을 구할 때 20 ppm 이하이다.

이산화황의 양 (ppm)

$$= \frac{0.1 \text{ mol/L 수산화나트륨의 소비량 (mL)}}{\text{검체 취한 양 (g)}} \times 1000 \times 3.203$$

- 5) 칼슘 (현행과 같음)

- 6) 중금속 (현행과 같음)

- 7) 납 (현행과 같음)

- 7) 비소 (현행과 같음)

- 9) 전화당 (현행과 같음)

건조감량 (현행과 같음)

강열잔분 (현행과 같음)

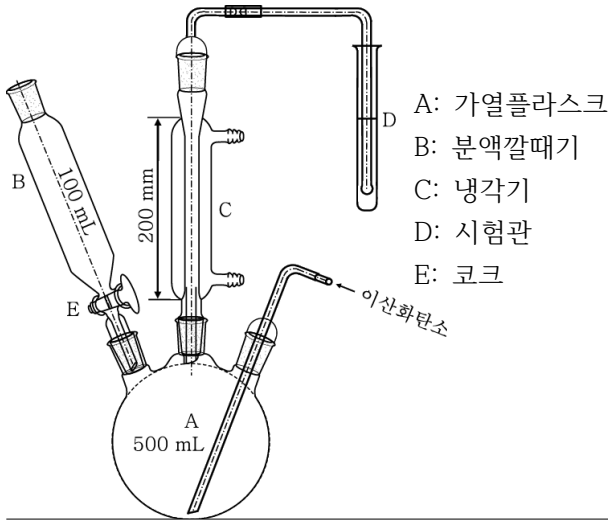
저장법 (현행과 같음)

쌀전분
Rice Starch

(현행과 같음)

현행

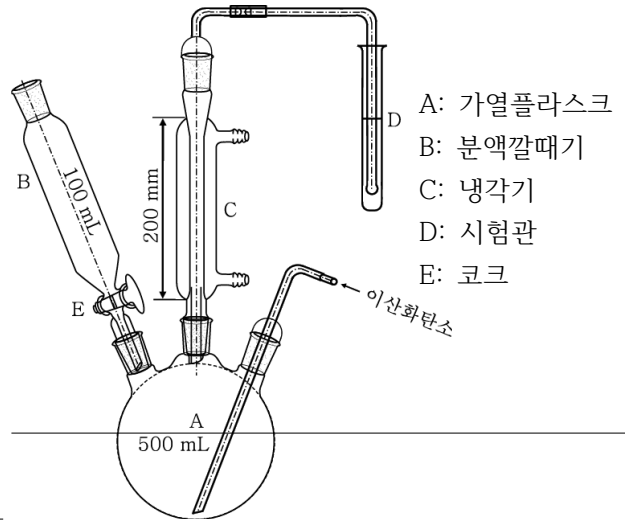
- 성상 (생략)
 확인시험 1) (생략)
 2) (생략)
 비선평도 (생략)
 순도시험 1) 철 (생략)
 2) 산화성물질 (생략)
 3) 이산화황 장치 다음 그림과 같은 장치를 쓴다.



조작법 물 150 mL를 가열플라스크에 넣고 분액깔때기의 코크를 닫고 이산화탄소를 분 당 100 ± 5 mL의 유량으로 장치에 흘린다. 냉각기의 냉각액을 흘리고 과산화수소수산화나트륨시액(물과 과산화수소 9 : 1로 혼합되어 있는 액(과산화수소시액)에 3 방울의 브로모페놀블루시액을 넣고 자청색으로 변색이 될 때까지 0.01 mol/L 수산화나트륨 시액을 넣는다. 쓸 때 만든다.) 10 mL를 수기인 시험관에 넣는다. 15 분 후 이산화탄소를 계속 흘려주면서 분액깔때기를 가열플라스크로부터 떼어내고 이 약 25 g을 정밀하게 달아 물 100 mL를 써서 가열플라스크에 옮겨 넣는다. 분액깔때기의 연결부 바깥면에 코크용 그리스를 바르고 분액깔때기를 가열플라스크의 원래의 자리에 장착한다. 분액깔때기의 코크를 닫고 2 mol/L 염산시액 80 mL를 분액깔때기에 넣은 다음 코크를 열어 가열플라스크에 흘려 넣고 이산화황이 분액깔때기로 날아가지 않도록 마지막 몇 mL가 남아있을 때 코크를 닫는다. 혼합액을 1 시간 가열한다. 수기인 시험관을 떼어내어 그 내용물을 입구가 넓은 플라스크에 옮긴다. 시험관을 소량의 물로 씻고 씻은 액은 플라스크에 넣는다. 수욕에서 10 분간 가열한 다음 식힌다. 브로모페놀블루시액 0.1 mL를 넣고 노란색이 자청색으로 변색되어 적어도

개정안

- 성상 (현행과 같음)
 확인시험 1) (현행과 같음)
 2) (현행과 같음)
 비선평도 (현행과 같음)
 순도시험 1) 철 (현행과 같음)
 2) 산화성물질 (현행과 같음)
 3) 이산화황 50 ppm 이하
 — 다음 그림과 같은 장치를 쓴다.



조작법 물 150 mL를 가열플라스크에 넣고 분액깔때기의 코크를 닫고 이산화탄소를 분 당 100 ± 5 mL의 유량으로 장치에 흘린다. 냉각기의 냉각액을 흘리고 과산화수소수산화나트륨시액(물과 과산화수소 9 : 1로 혼합되어 있는 액(과산화수소시액)에 3 방울의 브로모페놀블루시액을 넣고 자청색으로 변색이 될 때까지 0.01 mol/L 수산화나트륨 시액을 넣는다. 쓸 때 만든다.) 10 mL를 수기인 시험관에 넣는다. 15 분 후 이산화탄소를 계속 흘려주면서 분액깔때기를 가열플라스크로부터 떼어내고 이 약 25 g을 정밀하게 달아 물 100 mL를 써서 가열플라스크에 옮겨 넣는다. 분액깔때기의 연결부 바깥면에 코크용 그리스를 바르고 분액깔때기를 가열플라스크의 원래의 자리에 장착한다. 분액깔때기의 코크를 닫고 2 mol/L 염산시액 80 mL를 분액깔때기에 넣은 다음 코크를 열어 가열플라스크에 흘려 넣고 이산화황이 분액깔때기로 날아가지 않도록 마지막 몇 mL가 남아있을 때 코크를 닫는다. 혼합액을 1 시간 가열한다. 수기인 시험관을 떼어내어 그 내용물을 입구가 넓은 플라스크에 옮긴다. 시험관을 소량의 물로 씻고 씻은 액은 플라스크에 넣는다. 수욕에서 10 분간 가열한 다음 식힌다. 브로모페놀블루시액 0.1 mL를 넣고 노란색이 자청색으로 변색되어 적어도

현 행

20 초간 지속할 때까지 0.1 mol/L 수산화나트륨액으로 적정한다. 같은 방법으로 공시험을 하여 보정한다. 다음 식에 따라 이산화황의 양을 구할 때 50 ppm 이하이다.

$$\text{이산화황의 양 (ppm)} = \frac{0.1 \text{ mol/L 수산화나트륨의 소비량 (mL)}}{\text{검체 취한양 (g)}} \times 1000 \times 3.203$$

- 건조감량 (생 략)
- 회 분 (생 략)
- 미생물한도 (생 략)
- 저 장 법 (생 략)

개 정 안

20 초간 지속할 때까지 0.1 mol/L 수산화나트륨액으로 적정한다. 같은 방법으로 공시험을 하여 보정한다. 다음 식에 따라 이산화황의 양을 구할 때 50 ppm 이하이다.

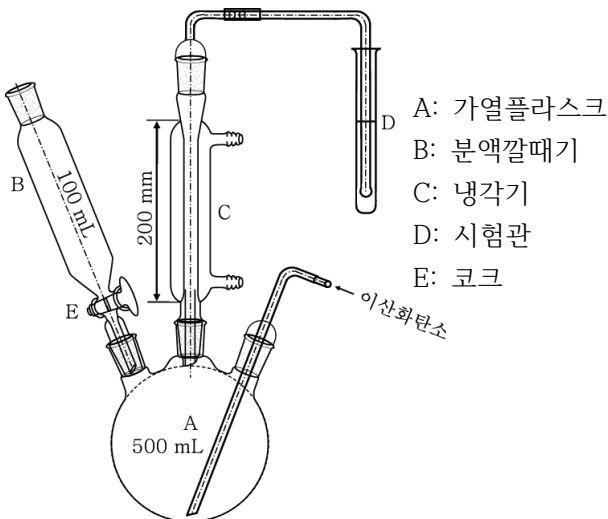
$$\text{이산화황의 양 (ppm)} = \frac{0.1 \text{ mol/L 수산화나트륨의 소비량 (mL)}}{\text{검체 취한양 (g)}} \times 1000 \times 3.203$$

- 건조감량 (현행과 같음)
- 회 분 (현행과 같음)
- 미생물한도 (현행과 같음)
- 저 장 법 (현행과 같음)

**옥수수전분
Corn Starch**

(생 략)

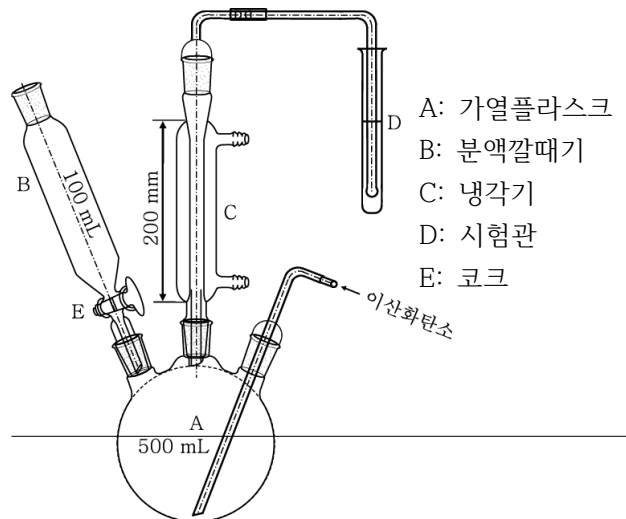
- 성 상 (생 략)
- 확인시험 1) (생 략)
 - 2) (생 략)
 - 3) (생 략)
- pH (생 략)
- 순도시험 1) 철 (생 략)
 - 2) 산화성물질 (생 략)
 - 3) 이산화황 장치 다음 그림과 같은 장치를 쓴다.



**옥수수전분
Corn Starch**

(현행과 같음)

- 성 상 (현행과 같음)
- 확인시험 1) (현행과 같음)
 - 2) (현행과 같음)
 - 3) (현행과 같음)
- pH (현행과 같음)
- 순도시험 1) 철 (현행과 같음)
 - 2) 산화성물질 (현행과 같음)
 - 3) 이산화황 50 ppm 이하 다음 그림과 같은 장치를 쓴다.



현행

조작법 물 150 mL를 가열플라스크에 넣고 분액깔때기의 코크를 닫고 이산화탄소를 분 당 100 ± 5 mL의 유량으로 장치에 흘린다. 냉각기의 냉각액을 흘리고 과산화수소수산화나트륨시액(물과 과산화수소 9 : 1로 혼합되어 있는 액(과산화수소시액)에 3 방울의 브로모페놀블루시액을 넣고 자청색으로 변색이 될 때까지 0.01 mol/L 수산화나트륨 시액을 넣는다. 쓸 때 만든다.) 10 mL를 수기인 시험관에 넣는다. 15 분 후 이산화탄소를 계속 흘려주면서 분액깔때기를 가열플라스크로부터 떼어내고 이 약 25 g을 정밀하게 달아 물 100 mL를 써서 가열플라스크에 옮겨 넣는다. 분액깔때기의 연결부 바깥면에 코크용 그리스를 바르고 분액깔때기를 가열플라스크의 원래의 자리에 장착한다. 분액깔때기의 코크를 닫고 2 mol/L 염산시액 80 mL를 분액깔때기에 넣은 다음 코크를 열어 가열플라스크에 흘려 넣고 이산화황이 분액깔때기로 날아가지 않도록 마지막 몇 mL가 남아있을 때 코크를 닫는다. 혼합액을 1 시간 가열한다. 수기인 시험관을 떼어내어 그 내용물을 입구가 넓은 플라스크에 옮긴다. 시험관을 소량의 물로 씻고 씻은 액은 플라스크에 넣는다. 수욕에서 10 분간 가열한 다음 식힌다. 브로모페놀블루시액 0.1 mL를 넣고 노란색이 자청색으로 변색되어 적어도 20 초간 지속할 때까지 0.1 mol/L 수산화나트륨액으로 적정한다. 같은 방법으로 공시험을 하여 보정한다. 다음 식에 따라 이산화황의 양을 구할 때 50 ppm 이하이다.

이산화황의 양 (ppm)

$$= \frac{0.1 \text{ mol/L 수산화나트륨의 소비량 (mL)}}{\text{검체 취한 양 (g)}} \times 1000 \times 3.203$$

4) 이물 (생 략)

건조감량 (생 략)

강열잔분 (생 략)

미생물한도 (생 략)

저장법 (생 략)

메틸셀룰로오스

Methylcellulose

(생 략)

성상 이 약은 흰색 ~ 노란색을 띤 흰색의 가루 또는 알갱이이다.

개정안

조작법 물 150 mL를 가열플라스크에 넣고 분액깔때기의 코크를 닫고 이산화탄소를 분 당 100 ± 5 mL의 유량으로 장치에 흘린다. 냉각기의 냉각액을 흘리고 과산화수소수산화나트륨시액(물과 과산화수소 9 : 1로 혼합되어 있는 액(과산화수소시액)에 3 방울의 브로모페놀블루시액을 넣고 자청색으로 변색이 될 때까지 0.01 mol/L 수산화나트륨 시액을 넣는다. 쓸 때 만든다.) 10 mL를 수기인 시험관에 넣는다. 15 분 후 이산화탄소를 계속 흘려주면서 분액깔때기를 가열플라스크로부터 떼어내고 이 약 25 g을 정밀하게 달아 물 100 mL를 써서 가열플라스크에 옮겨 넣는다. 분액깔때기의 연결부 바깥면에 코크용 그리스를 바르고 분액깔때기를 가열플라스크의 원래의 자리에 장착한다. 분액깔때기의 코크를 닫고 2 mol/L 염산시액 80 mL를 분액깔때기에 넣은 다음 코크를 열어 가열플라스크에 흘려 넣고 이산화황이 분액깔때기로 날아가지 않도록 마지막 몇 mL가 남아있을 때 코크를 닫는다. 혼합액을 1 시간 가열한다. 수기인 시험관을 떼어내어 그 내용물을 입구가 넓은 플라스크에 옮긴다. 시험관을 소량의 물로 씻고 씻은 액은 플라스크에 넣는다. 수욕에서 10 분간 가열한 다음 식힌다. 브로모페놀블루시액 0.1 mL를 넣고 노란색이 자청색으로 변색되어 적어도 20 초간 지속할 때까지 0.1 mol/L 수산화나트륨액으로 적정한다. 같은 방법으로 공시험을 하여 보정한다. 다음 식에 따라 이산화황의 양을 구할 때 50 ppm 이하이다.

이산화황의 양 (ppm)

$$= \frac{0.1 \text{ mol/L 수산화나트륨의 소비량 (mL)}}{\text{검체 취한 양 (g)}} \times 1000 \times 3.203$$

4) 이물 (현행과 같음)

건조감량 (현행과 같음)

강열잔분 (현행과 같음)

미생물한도 (현행과 같음)

저장법 (현행과 같음)

메틸셀룰로오스

Methylcellulose

(현행과 같음)

성상 이 약은 흰색 ~ 노란색을 띤 흰색의 가루 또는 알갱이이다.

현행

이 약은 무수에탄올에 거의 녹지 않는다.

이 약에 물을 넣을 때 팽윤하고 맑거나 약간 혼탁한 점조성이 있는 액으로 된다.

확인시험 1) (생략)

2) (생략)

3) (생략)

4) (생략)

5) (생략)

점도제 1법 (생략)

제 2법 (생략)

pH (생략)

순도시험 1) **염화물** 이 약 0.5 g을 비커에 넣고 끓는물

30 mL를 가하여 잘 저어 섞고 뜨거운 때 보온팔때기로 여과한 다음 비커 및 여과지상의 잔류물을 끓는 물 15 mL씩으로 3 회 씻고 씻은 액을 여액에 합쳐 물을 가하여 100 mL로 하여 이를 A액으로 한다. A액 5 mL에 묽은질산 6 mL를 가하여 이를 검액으로 하여 염화물시험법에 따라 시험할 때, 그 양은 0.01 mol/L 염산 0.4 mL에 대응하는 양 이하이어야 한다.

2) **황산염** 염화물시험에서 만든 A액 40 mL에 묽은염산 1 mL를 가하여 이를 검액으로 하여 황산염시험법에 따라 시험할 때, 그 양은 0.01 mol/L 황산 0.4 mL에 대응하는 양 이하이어야 한다.

3) **중금속** (생략)

4) **수은** 첨가제 (a) 약 1 g을 도자기제 보트에 고르게 펴고, 그 위에 이 약 10 ~ 300 mg을 취한다. 다시 그 위에 첨가제 (a) 약 0.5 g 및 첨가제 (b) 1 g을 차례로 고르게 펴 층을 이루게 한다. 다만, 연소부에 별도의 촉매제가 장착된 자동수은분석기의 경우에는 니켈제 보트에 첨가제를 가해주지 않고 검체만을 취한다. 보트를 연소로 안에 넣고 공기 또는 산소를 0.5~1 L/분으로 흘러 주면서, 약 900 °C로 가열하여 수은을 유출하고 포집관에 포집한다. 포집관을 약 700 °C로 가열하여, 수은 증기를 냉원자흡광분석장치에 보내고 흡광도를 측정하여 A로 한다. 따로, 도자기제 보트에 첨가제만으로 동일하게 흡광도를 측정하여 Ab로 한다. 따로 수은표준용액을 이용하여 동일하게 조작하여 얻어진 흡광도로부터 검량선을 작성하고, A—Ab 값을 검량선에 대입하여 검체 중 수은량을 산출한다 (1.0 ppm 이하).

—**조작조건**—

—**장 치** : 시료의 연소에서 글이말감에 의한 포집, 냉원자흡광도법에 의한 측정까지 자동화된 수은측정장치를 사용한다. 다만, 연소부에 별도의 촉매제가 장착된 수은측정장치를 사용할 수 있다.

—**수은표준원액** : 염화수은(H) 0.135 g을 0.001 %

개정안

이 약은 에탄올(99.5)에 거의 녹지 않는다.

이 약에 물을 넣을 때 팽윤하고 맑거나 약간 혼탁한 점조성이 있는 액으로 된다.

확인시험 1) (현행과 같음)

2) (현행과 같음)

3) (현행과 같음)

4) (현행과 같음)

5) (현행과 같음)

점도제 1법 (현행과 같음)

제 2법 (현행과 같음)

pH (현행과 같음)

순도시험 1) <삭제>

<삭제>

1) **중금속** (현행과 같음)

<삭제>

현행

개정안

L-시스테인용액에 녹여 1000 mL로 한다. 이 액 1 mL는 염화수은(H) 100 μ g을 함유한다.

- 수은표준용액 : 수은표준원액을 0.001 % L-시스테인용액으로 희석하여 0 ~ 200 ng/mL로 한다.
- 첨가제 : (a) 산화알루미늄 및 (b) 수산화칼슘·탄산나트륨(1 : 1)을 사용할 때 950 °C에서 30 분간 활성화 시킨다.

5) 카드뮴 이 약 5.0 g을 정밀히 달아 백금도가니에 취하여 건조하고 탄화시킨 다음 450 ~ 550 °C에서 회화한다. 회화가 잘되지 않으면 일단 식힌 다음 아에 회화보조제로서 질산(1 → 2) 또는 50 % 질산마크네슘용액 또는 질산알루미늄·질산칼슘용액(질산알루미늄 40 g 및 질산칼슘 20 g을 물 100 mL에 녹인 액)을 2 ~ 5 mL 가하여 적신 다음 건조하고 회화를 계속한다. 회화가 충분하지 않을 때에는 위의 조작을 1 회 반복하고 필요하면 마지막으로 질산(1 → 2) 2 ~ 5 mL를 가하여 회화한다. 회화가 끝나면 잔류물을 물로 적서주고 염산 2 ~ 4 mL를 가하여 증발건고시킨 다음 0.5 mol/L 질산을 가하고 가온하여 녹인 다음 불용물이 있으면 여과지로 여과하고 따로 규정이 없는 한 0.5 mol/L 질산을 가하여 25 mL로 한 액을 검액으로 한다. 따로 카드뮴표준액 5 mL를 백금도가니에 취하여 이하 검액과 같은 방법으로 조작하여 표준액으로 한다. 검액 및 표준액을 가지고 다음 조건으로 원자흡광광도법에 따라 시험할 때 검액의 흡광도는 표준액의 흡광도 이하이다 (1.0 ppm 이하).

<삭제>

- 사용기체 : 아세틸렌 또는 수소 — 공기
- 램프 : 카드뮴증공음극램프
- 파장 : 228.8 nm

6) 납 이 약 5.0 g을 정밀히 달아 백금도가니에 취하여 건조하고 탄화시킨 다음 450 ~ 550 °C에서 회화한다. 회화가 잘되지 않으면 일단 식힌 다음 아에 회화보조제로서 질산(1 → 2) 또는 50 % 질산마크네슘용액 또는 질산알루미늄·질산칼슘용액(질산알루미늄 40 g 및 질산칼슘 20 g을 물 100 mL에 녹인 액)을 2 ~ 5 mL 가하여 적신 다음 건조하고 회화를 계속한다. 회화가 충분하지 않을 때에는 위의 조작을 1 회 반복하고 필요하면 마지막으로 질산(1 → 2) 2 ~ 5 mL를 가하여 회화한다. 회화가 끝나면 잔류물을 물로 적서주고 염산 2 ~ 4 mL를 가하여 증발건고시킨 다음 0.5 mol/L 질산을 가하고 가온하여 녹인 다음 불용물이 있으면 여과지로 여과하고 따로 규정이 없는 한 0.5 mol/L 질산을 가하여 25 mL로 한 액을 검액으로 한다. 따로 납표준액 1.0 mL를 백금도가니에 취하여 이하 검액과 같은 방법으로 조작하여 표준액으로 한다. 검액 및 표준액을

<삭제>

현행

개정안

카지코 다음 조건으로 원자흡광광도법에 따라 시험할 때
검액의 흡광도는 표준액의 흡광도 이하이다 (2.0 ppm 이하).

— 사용기체 : 아세틸렌 또는 수소 — 공기

— 램프 : 납증공음극램프

— 파장 : 283.3 nm

7) 비소 이 약 0.5 g을 달아 제 3 법에 따라 조작하여 <삭제>
시험한다 (4 ppm 이하).

건조감량 (생략)

강열잔분 (생략)

정량법 (생략)

저장법 (생략)

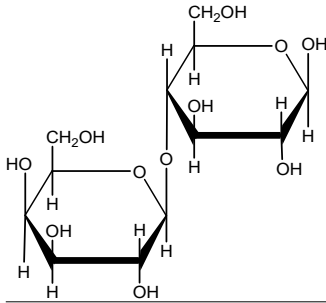
건조감량 (현행과 같음)

강열잔분 (현행과 같음)

정량법 (현행과 같음)

저장법 (현행과 같음)

무수유당
Anhydrous Lactose



α -유당 : $R^1 = H, R^2 = OH$
 β -유당 : $R^1 = OH, R^2 = H$

$C_{12}H_{22}O_{11} : 342.30$

(2R,3R,4S,5R,6S)-2-(Hydroxymethyl)-6-[[[(2R,3S,4R,5R)- β -D-Galactopyranosyl-(1→4)- β -D-glucopyranose (β-lactose)]]oxy]oxane-3-yl]oxy]oxane-3,4,5-trihydroxy-2-(hydroxymethyl)oxan-3-yl]oxy]oxane-3,4,5-triol [63-42-3, 무수유당]

(생략)

성상 이 약은 흰색의 결정 또는 가루이다.

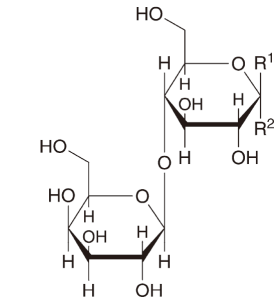
이 약은 물에 잘 녹으며 무수에탄올에는 거의 녹지 않는다.

확인시험 (생략)

비선광도 (생략)

순도시험 1) 용해상태 이 약 1.0 g을 열탕 10 mL에 녹일 때 액은 무색 또는 거의 무색이며 맑다. 이 액을 가지고 물을 대조로 하여 자외가시부흡광도측정법에 따라 시험할 때 파장 400 nm에서의 흡광도는 0.04 이하이

무수유당
Anhydrous Lactose



α -유당 : $R^1 = H, R^2 = OH$
 β -유당 : $R^1 = OH, R^2 = H$

$C_{12}H_{22}O_{11} : 342.30$

(2R,3R,4S,5R,6S)-2-(Hydroxymethyl)-6-[[[(2R,3S,4R,5R)- β -D-Galactopyranosyl-(1→4)- α -D-glucopyranose (β-lactose)]]oxy]oxane-3-yl]oxy]oxane-3,4,5-trihydroxy-2-(hydroxymethyl)oxan-3-yl]oxy]oxane-3,4,5-triol [63-42-3, 무수유당]

(현행과 같음)

성상 이 약은 흰색의 결정 또는 가루이다.

이 약은 물에 잘 녹으며 에탄올(99.5)에는 거의 녹지 않는다.

확인시험 (현행과 같음)

비선광도 (현행과 같음)

순도시험 1) 용해상태 이 약 1.0 g을 열탕 10 mL에 녹일 때 액은 무색 또는 거의 무색이며 맑고, 비교액과 비교할 때 진하지 않다. 이 액을 가지고 물을 대조로 하여 자외가시부흡광도측정법에 따라 시험할 때 파장

현행	개정안
다.	400 nm에서의 흡광도는 0.04 이하이다.
	비교액 : 염화철(III)육수화물의 색의 비교원액 6.0 mL, 염화코발트(II)육수화물의 색의 비교원액 2.5 mL, 황산구리(II)오수화물의 색의 비교원액 1.0 mL를 각각 취하여 묽은 염산 (1→10)을 넣어 정확하게 1 L로 한다.
2) 산 또는 알칼리 (생략)	2) 산 또는 알칼리 (현행과 같음)
3) 중금속 (생략)	3) 중금속 (현행과 같음)
4) 단백질 및 광흡수물질 (생략)	4) 단백질 및 광흡수물질 (현행과 같음)
이성질체비 (생략)	이성질체비 (현행과 같음)
미생물한도 (생략)	미생물한도 (현행과 같음)
건조감량 (생략)	건조감량 (현행과 같음)
수분 (생략)	수분 (현행과 같음)
강열잔분 (생략)	강열잔분 (현행과 같음)
저장법 (생략)	저장법 (현행과 같음)

무수인산수소칼슘

Anhydrous Dibasic Calcium Phosphate

(생략)

성상 이 약은 흰색의 결정성 가루 또는 알갱이이다. 이 약은 물 또는 에탄올에 거의 녹지 않는다. 이 약은 묽은염산 또는 묽은질산에 녹는다.

확인시험 (생략)

순도시험 1) 산불용물 및 염화물 (생략)

2) 황산염 이 약 0.80 g을 달아 [인산수소칼슘수화물]의 순도시험 3)에 따라 시험한다 (0.200 % 이하).

3) 탄산염, 중금속, 바륨, 수은, 카드뮴, 납, 비소 및 플루오르화물 (생략)

강열감량 (생략)

정량법 (생략)

저장법 (생략)

무수인산수소칼슘

Anhydrous Dibasic Calcium Phosphate

(현행과 같음)

성상 이 약은 흰색의 결정성 가루 또는 알갱이이다. 이 약은 물 또는 에탄올(99.5)에 거의 녹지 않는다. 이 약은 묽은염산 또는 묽은질산에 녹는다.

확인시험 (현행과 같음)

순도시험 1) 산불용물 및 염화물 (현행과 같음)

2) 황산염 이 약 0.5 g에 물 5 mL 및 묽은염산 5 mL를 넣어 가온하여 녹이고 물을 넣어 100 mL로 하여 필요하면 여과한다. 여액 20 mL에 묽은염산 1 mL 및 물을 넣어 50 mL로 한다. 이 액을 검액으로 하여 시험한다. 비교액에는 0.005 mol/L 황산 1.0 mL를 넣는다. 검액 및 비교액에 염화바륨시액 2 mL를 넣고 흔들어서 섞는다. 10 분간 방치한 다음 혼탁을 비교한다. 검액이 나타내는 혼탁은 비교액이 나타내는 혼탁보다 진하지 않다 (0.48 % 이하).

3) 탄산염, 중금속, 바륨, 수은, 카드뮴, 납, 비소 및 플루오르화물 (현행과 같음)

강열감량 (현행과 같음)

정량법 (현행과 같음)

저장법 (현행과 같음)

현행

미결정셀룰로오스

Microcrystalline Cellulose

(생략)

성상 이 약은 흰색의 결정성 가루로 유동성이 있다. 이 약은 물, 에탄올 또는 에테르에 거의 녹지 않는다. 이 약은 수산화나트륨시액을 넣어 가열할 때 팽윤한다.

확인시험 1) (생략)

2) (생략)

3) (생략)

pH (생략)

순도시험 1) 중금속 (생략)

2) 수은 첨가제 (a) 약 1 g을 도자기제 보트에 고르게 퍼고, 그 위에 이 약 10 ~ 300 mg을 취한다. 액체 시료의 경우에는 0.1 ~ 0.5 mL를 첨가제 (a)에 완전히 스며들도록 한다. 다시 그 위에 첨가제 (a) 약 0.5 g 및 첨가제 (b) 1 g을 차례로 고르게 퍼 층을 이루게 한다. 다만, 연소부에 별도의 촉매제가 장착된 자동수은분석기의 경우에는 니켈제 보트에 첨가제를 가해주지 않고 검체만을 취한다. 보트를 연소로 안에 넣고 공기 또는 산소를 0.5 ~ 1 L/분으로 흘려주면서, 약 900 °C로 가열하여 수은을 유출하고 포집관에 포집한다. 포집관을 약 700 °C로 가열하여, 수은 증기를 냉원자흡광분석장치에 보내고 흡광도를 측정하여 A로 한다. 따로, 도자기제 보트에 첨가제만으로 동일하게 흡광도를 측정하여 Ab로 한다. 따로 수은표준용액을 이용하여 동일하게 조작하여 얻어진 흡광도로부터 검량선을 작성하고, A - Ab 값을 검량선에 대입하여 검체 중 수은량을 산출한다 (1.0 ppm 이하).

조작조건

장 치 : 시료의 연소에서 금어말감에 의한 포집, 냉원자흡광도법에 의한 측정까지 자동화된 수은측정장치를 사용한다. 다만, 연소부에 별도의 촉매제가 장착된 수은측정장치를 사용할 수 있다.

수은표준원액 : 염화수은(H) 0.135 g을 0.001 % L-시스테인용액에 녹여 1000 mL로 한다. 이 액 1 mL는 염화수은(H) 100 µg을 함유한다.

수은표준용액 : 수은표준원액을 0.001 % L-시스테인용액으로 희석하여 0 ~ 200 ng/mL로 한다.

첨가제 : (a) 산화알루미늄 및 (b) 수산화칼슘-탄산나트륨(1 : 1)을 사용할 때 950 °C에서 30 분간 활성화시킨다.

3) 카드뮴 이 약 5.0 g을 정밀히 달아 백금도기나에 취하여 건조하고 탄화시킨 다음 450 ~ 550 °C에서 회화한다. 회화가 잘되지 않으면 일단 식힌 다음 이에 회

개정안

미결정셀룰로오스

Microcrystalline Cellulose

(현행과 같음)

성상 이 약은 흰색의 결정성 가루로 유동성이 있다. 이 약은 물, 에탄올(99.5) 또는 에테르에 거의 녹지 않는다. 이 약은 수산화나트륨시액을 넣어 가열할 때 팽윤한다.

확인시험 1) (현행과 같음)

2) (현행과 같음)

3) (현행과 같음)

pH (현행과 같음)

순도시험 1) 중금속 (현행과 같음)

<삭제>

<삭제>

현행

화보조제로서 질산(1 → 2) 또는 50 % 질산마크네슘 용액 또는 질산알루미늄-질산칼슘용액(질산알루미늄 40 g 및 질산칼슘 20 g을 물 100 mL에 녹인 액)을 2 ~ 5 mL 가하여 적신 다음 건조하고 회화를 계속한다. 회화가 충분하지 않을 때에는 위의 조작을 1 회 반복하고 필요하면 마지막으로 질산(1 → 2) 2 ~ 5 mL를 가하여 회화한다. 회화가 끝나면 잔류물을 물로 적셔주고 염산 2 ~ 4 mL를 가하여 증발건조시킨 다음 0.5 mol/L 질산을 가하고 가온하여 녹인 다음 불용물이 있으면 여과지로 여과하고 따로 규정이 없는 한 0.5 mol/L 질산을 가하여 25 mL로 한 액을 검액으로 한다. 따로 카드뮴 표준액 5 mL를 백금도기나에 취하여 이하 검액과 같은 방법으로 조작하여 표준액으로 한다. 검액 및 표준액을 가지고 다음 조건으로 원자흡광광도법에 따라 시험할 때 검액의 흡광도는 표준액의 흡광도 이하이다 (1.0 ppm 이하).

— 사용기체 : 아세틸렌 또는 수소 — 공기

— 램프 : 카드뮴중공음극램프

— 파장 : 228.8 nm

4) **납** 3)의 검액을 사용한다. 따로 납표준액 1.0 mL를 백금도기나에 취하여 이하 검액과 같은 방법으로 조작하여 표준액으로 한다. 검액 및 표준액을 가지고 다음 조건으로 원자흡광광도법에 따라 시험할 때 검액의 흡광도는 표준액의 흡광도 이하이다 (2.0 ppm 이하).

— 사용기체 : 아세틸렌 또는 수소 — 공기

— 램프 : 납중공음극램프

— 파장 : 283.3 nm

5) **비소** 이 약 0.5 g을 달아 제 3 범에 따라 조작하여 시험한다 (4 ppm 이하).

6) **물가용물** (생략)

7) **에테르가용물** (생략)

8) **전분** 이 약 30 g을 취하여 물 270 mL를 가하여 약 3,000 rpm에서 5 분간 혼합하여 이 액 30 mL에 요오드시액 2 방울을 가할 때, 청자~파란색을 나타내지 않는다.

전기전도율 가) 염화칼륨표준액 염화칼륨을 가루로 하여 500 ~ 600 °C에서 4 시간 건조하여 0.744 g을 정밀하게 달아 20 ± 0.1 °C에서 물에 녹여 정확하게 1000 mL로 한다. 이 액 100 mL를 정확하게 취하여 20 ± 0.1 °C의 물을 넣어 정확하게 1000 mL로 한다. 이 염화칼륨표준액의 25 °C에서 측정된 전기전도율 κ_{KCl} 은 146.9 $\mu S \cdot cm^{-1}$ 이다.

나) 장치 전기전도율계를 쓴다. 전기전도율계는 보통 검출부 및 지시부로 이루어져 있다. 검출부는 전극을 넣은 셀로 되어 있다. 셀은 온도보상회로가 있는 것을 쓰

개정안

<삭제>

<삭제>

2) **물가용물** (현행과 같음)

3) **에테르가용물** (현행과 같음)

<삭제>

전도율 pH 항에서 얻은 위의 맑은 액을 검액으로 하여 25 ± 0.1 °C에서 전도율을 구한다. 같은 방법으로 검액의 조제에 쓴 물의 전도율을 구하여 전도율을 비교할 때 그 차이는 75 $\mu S \cdot cm^{-1}$ 이하이다.

현행

개정안

는 것이 좋다. 셀정수가 $0.01 \sim 0.1 \text{ cm}^{-1}$ 인 셀을 쓴다.

다) 조작법 셀을 물로 잘 씻고 염화칼륨표준액으로 2 ~ 3 회 씻은 다음 염화칼륨표준액을 셀에 가득 채운다. 염화칼륨표준액을 $25 \pm 0.1 \text{ }^\circ\text{C}$ 로 유지하여 전기전도도를 측정한다. 염화칼륨표준액을 바꾸어 넣은 다음 같은 방법으로 조작하여 반복시험하여 측정치가 $\pm 3 \%$ 이내에서 일치할 때의 전기전도도 $G_{x_0} (\mu\text{S})$ 를 구한다. 측정된 값으로 다음 식에 의하여 셀정수 J 를 구한다.

$$J = \frac{x_{\text{KCl}} + x_{\text{H}_2\text{O}}}{G_{x_0}}$$

J : 셀정수 (cm^{-1})

x_{KCl} : 염화칼륨표준액의 전기전도율 ($\mu\text{S} \cdot \text{cm}^{-1}$) ($25 \text{ }^\circ\text{C}$)

$x_{\text{H}_2\text{O}}$: 염화칼륨표준액의 조제에 쓴 물의 전기전도율 ($\mu\text{S} \cdot \text{cm}^{-1}$) ($25 \text{ }^\circ\text{C}$)

G_{x_0} : 측정된 전기전도도 (μS)

pH 항에서 얻은 위의 맑은 액을 검액으로 한다. 셀을 물로 잘 씻고 검액으로 2 ~ 3 회 씻은 다음 검액으로 가득 채워 검액을 $25 \pm 0.1 \text{ }^\circ\text{C}$ 로 유지하고 전기전도도 $G_T (\mu\text{S})$ 를 측정한다. 같은 방법으로 검액의 조제에 쓴 물의 전기전도도 $G_0 (\mu\text{S})$ 를 측정하여 다음 식에 따라 각각의 전기전도율 $x_T (\mu\text{S} \cdot \text{cm}^{-1})$ 및 $x_0 (\mu\text{S} \cdot \text{cm}^{-1})$ 를 구할 때 $x_T - x_0$ 는 $75 \mu\text{S} \cdot \text{cm}^{-1}$ 이하이다.

$$\begin{aligned} x_T (\mu\text{S} \cdot \text{cm}^{-1}) &= J \cdot G_T \\ x_0 (\mu\text{S} \cdot \text{cm}^{-1}) &= J \cdot G_0 \end{aligned}$$

건조감량 (생략)
강열잔분 (생략)
부피밀도 (생략)
미생물한도 (생략)

건조감량 (현행과 같음)
건조감량 (현행과 같음)
겉보기밀도 (현행과 같음)
미생물한도 (현행과 같음)

저장법 (생략)

저장법 (현행과 같음)

벤질알코올
Benzyl Alcohol

(생략)

벤질알코올
Benzyl Alcohol

(현행과 같음)

현행	개정안
<p>성상 이 약은 무색의 맑은 유상의 액이다. 이 약은 <u>에탄올</u>, 지방유 또는 정유와 섞인다. 이 약은 물에 녹는다.</p> <p>비중 d_{20}^{20} : 1.043 ~ 1.049</p> <p>확인시험 (생략)</p> <p>굴절률 (생략)</p> <p>순도시험 1) 용해상태 (생략) 2) 산 이 약 10 mL에 <u>중화에탄올</u> 10 mL 및 페놀프탈레인시액 2 방울을 넣는다. 이것에 0.1 mol/L 수산화나트륨액 1.0 mL를 넣을 때 액의 색은 빨간색이다. 3) 벤즈알데히드 및 기타 유연물질 (생략) 4) 과산화물가 (생략) 5) 중발잔류물 (생략)</p> <p>정량법 (생략)</p> <p>저장법 (생략)</p>	<p>성상 이 약은 무색의 맑은 유상의 액이다. 이 약은 <u>에탄올(95)</u>, 지방유 또는 정유와 섞인다. 이 약은 물에 녹는다.</p> <p>비중 d_{20}^{20} : 1.043 ~ 1.049</p> <p>확인시험 (현행과 같음)</p> <p>굴절률 (현행과 같음)</p> <p>순도시험 1) 용해상태 (현행과 같음) 2) 산 이 약 10 mL에 <u>에탄올(95)</u> 10 mL 및 페놀프탈레인시액 2 방울을 넣는다. 이것에 0.1 mol/L 수산화나트륨액 1.0 mL를 넣을 때 액의 색은 빨간색이다. 3) 벤즈알데히드 및 기타 유연물질 (현행과 같음) 4) 과산화물가 (현행과 같음) 5) 중발잔류물 (현행과 같음)</p> <p>정량법 (현행과 같음)</p> <p>저장법 (현행과 같음)</p>

분말셀룰로오스
Powdered Cellulose

(생략)

성상 이 약은 흰색의 가루이다.
이 약은 물, 에탄올 또는 에테르에 거의 녹지 않는다.

확인시험 1) (생략)

2) (생략)

3) (생략)

pH (생략)

순도시험 1) **중금속** (생략)

2) ~~수은~~ 첨가제 (a) 약 1 g을 도자기제 보트에 코르크 뚜껑, 그 위에 이 약 10 ~ 300 mg을 취한다. 다시 그 위에 첨가제 (a) 약 0.5 g 및 첨가제 (b) 1 g을 차례로 코르크 뚜껑 층을 이루게 한다. 다만, 연소부에 별도의 촉매재가부 장착된 자동수은분석기의 경우에는 니켈제 보트에 첨가제를 가해주지 않고 검체만을 취한다. 보트를 연소로 안에 넣고 공기 또는 산소를 0.5~1 L/분으로 흘려주면서, 약 900 °C로 가열하여 수은을 유출하고 포집관에 포집한다. 포집관을 약 700 °C로 가열하여, 수은 증기를 냉원자흡광분석장치에 보내고 흡광도를 측정하여 A로 한다. 따로, 도자기제 보트에 첨가제만으로 동일하게 흡광도를 측정하여 Ab로 한다. 따로 수은표준용액을 이용하여 동일하게 조작하여 얻어진 흡광도로부터 검량선을 작성하고, A — Ab 값을 검량선에 대입하여

분말셀룰로오스
Powdered Cellulose

(현행과 같음)

성상 이 약은 흰색의 가루이다.
이 약은 물, 에탄올(95) 또는 에테르에 거의 녹지 않는다.

확인시험 1) (현행과 같음)

2) (현행과 같음)

3) (현행과 같음)

pH (현행과 같음)

순도시험 1) **중금속** (현행과 같음)

<삭제>

현행

검체 중 수은량을 산출한다 (1.0 ppm 이하).

조작조건

장 치 : 시료의 연소에서 금어말감에 의한 포집, 냉원 자흡광광도법에 의한 측정까지 자동화된 수은측정장치를 사용한다. 다만, 연소부에 별도의 촉매제가 장착된 수은측정장치를 사용할 수 있다.

◦ 수은표준원액 : 염화수은(II) 0.135 g을 0.001 % L-시스테인용액에 녹여 1000 mL로 한다. 이 액 1 mL는 염화수은(II) 100 μ g을 함유한다.

◦ 수은표준용액 : 수은표준원액을 0.001 % L-시스테인용액으로 희석하여 0 ~ 200 ng/mL로 한다.

◦ 첨가제 : (a) 산화알루미늄 및 (b) 수산화칼슘·탄산나트륨(1 : 1)을 사용할 때 950 °C에서 30 분간 활성화시킨다.

- 3) 카드뮴 이 약 5.0 g을 정밀히 달아 백금도기나에 취하여 건조하고 탄화시킨 다음 450 ~ 550 °C에서 회화한다. 회화가 잘되지 않으면 일단 식힌 다음 이에 회화 보조제로서 질산(1 → 2) 또는 50 % 질산마크네슘용액 또는 질산알루미늄·질산칼슘용액(질산알루미늄 40 g 및 질산칼슘 20 g을 물 100 mL에 녹인 액)을 2 ~ 5 mL 가하여 적신 다음 건조하고 회화를 계속한다. 회화가 충분하지 않을 때에는 위의 조작을 1 회 반복하고 필요하면 마지막으로 질산(1 → 2) 2 ~ 5 mL를 가하여 회화한다. 회화가 끝나면 잔류물을 물로 적서주고 염산 2 ~ 4 mL를 가하여 증발건고시킨 다음 0.5 mol/L 질산을 가하고 가온하여 녹인 다음 불용물이 있으면 여과지로 여과하고 따로 규정이 없는 한 0.5 mol/L 질산을 가하여 25 mL로 한 액을 검액으로 한다. 따로 카드뮴 표준액 5 mL를 백금도기나에 취하여 이하 검액과 같은 방법으로 조작하여 표준액으로 한다. 검액 및 표준액을 가지고 다음 조건으로 원자흡광광도법에 따라 시험할 때 검액의 흡광도는 표준액의 흡광도 이하이다 (1.0 ppm 이하).

— 사용기체 : 아세틸렌 또는 수소 — 공기

— 램프 : 카드뮴중공음극램프

— 파장 : 228.8 nm

- 4) 납 3)의 검액을 사용한다. 따로 납표준액 1.0 mL를 백금도기나에 취하여 이하 검액과 같은 방법으로 조작하여 표준액으로 한다. 검액 및 표준액을 가지고 다음 조건으로 원자흡광광도법에 따라 시험할 때 검액의 흡광도는 표준액의 흡광도 이하이다 (2.0 ppm 이하).

— 사용기체 : 아세틸렌 또는 수소 — 공기

— 램프 : 납중공음극램프

— 파장 : 283.3 nm

개정안

<삭제>

<삭제>

현행

5) 비소 이 약 1.0 g을 달아 제 3 법에 따라 조작하여 시험한다 (2 ppm 이하).

6) 불가용물 (생략)

7) 에테르가용물 (생략)

8) 염화물 이 약 약 5 g을 정밀히 달아 500 mL 삼각 플라스크에 취하고 물 250 mL를 넣어 1 시간 역류시키고 여과한다. 여과물에 물 200 mL를 넣은 다음 30 분간 역류시키고 여과한다. 이 여액을 앞의 여액 및 잔류물을 더운 물로 씻어준 여액에 합해준다. 여기에 질산 1 mL를 넣고 가열하여 끓이고 5% 질산은 용액 5 mL를 천천히 넣어서 침전이 응고된 후 유리어과기로 여과한다. 이를 질산은이 검출되지 않을 때까지 질산(1→100)으로 세척하고 물로 씻은 다음 130 °C에서 건조하여 무게를 단다. 침전물의 정확한 값을 구하기 위하여 따로 공시험을 하여 보정한다. 침전물 1 mg을 0.247 mg Cl로 환산할 때, 그 양은 0.05% 이하이어야 한다.

건조감량 (생략)

강열잔분 (생략)

미생물한도 (생략)

저장법 (생략)

개정안

<삭제>

2) 불가용물 (현행과 같음)

3) 에테르가용물 (현행과 같음)

<삭제>

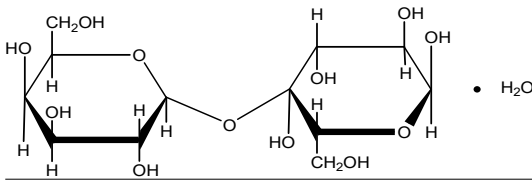
건조감량 (현행과 같음)

강열잔분 (현행과 같음)

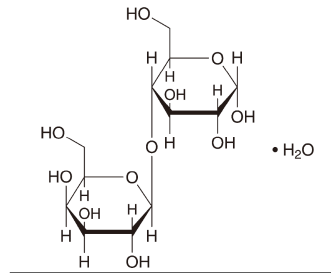
미생물한도 (현행과 같음)

저장법 (현행과 같음)

유당수화물
Lactose Hydrate



유당수화물
Lactose Hydrate



유당 $C_{12}H_{22}O_{11} \cdot H_2O$: 360.31
(2R,3R,4S,5R,6S)-2-(Hydroxymethyl)-6-([(2R,3S,4R,5R)-4,5,6-trihydroxy-2-(hydroxymethyl)oxan-3-yl]oxy)oxane-3,4,5-triol monohydrate [64044-51-5,
 α 및 β -유당일수화물의 혼합물]

(생략)

성상 이 약은 흰색의 결정, 가루 또는 알갱이로 만든 가루로 냄새는 없다.

이 약은 물에 잘 녹으며 무수에탄올에는 거의 녹지 않는다.

확인시험 (생략)

유당 $C_{12}H_{22}O_{11} \cdot H_2O$: 360.31
 β -D-Galactopyranosyl-(1→4)- α -D-glucopyranose
[64044-51-5, α 및 β -유당일수화물의 혼합물]

(현행과 같음)

성상 이 약은 흰색의 결정, 가루 또는 알갱이로 만든 가루로 냄새는 없다.

이 약은 물에 잘 녹으며 에탄올(99.5)에는 거의 녹지 않는다.

현행	개정안
비선광도 (생략)	확인시험 (현행과 같음)
순도시험 (생략)	비선광도 (현행과 같음)
미생물한도 (생략)	순도시험 (현행과 같음)
건조감량 (생략)	미생물한도 (현행과 같음)
강열잔분 (생략)	건조감량 (현행과 같음)
수분 (생략)	강열잔분 (현행과 같음)
	수분 (현행과 같음)
저장법 (생략)	저장법 (현행과 같음)

인산수소칼슘수화물

Dibasic Calcium Phosphate Hydrate

(생략)

성상 이 약은 흰색의 결정성 가루이다.
 이 약은 물 또는 에탄올에 거의 녹지 않는다.
 이 약은 묽은염산 또는 묽은질산에 녹는다.

확인시험 1) 이 약 0.1 g에 희석시킨 염산(1 → 6) 1.0 mL를 넣어 가온하여 녹이고 암모니아시액 2.5 mL를 혼들어 섞으면서 1 방울씩 넣고 옥살산암모늄시액 5 mL를 넣을 때 흰색 침전이 생긴다.

2) (생략)

순도시험 1) 산불용물 이 약 5.0 g에 물 40 mL 및 염산 10 mL를 넣어 5 분간 끓이고 식힌 다음 불용물을 정량용여과지를 써서 여과하여 취하고 씻은 액에 질산은시액을 넣어도 혼탁하지 않을 때까지 물로 씻고 잔류물을 여과지와 함께 강열하여 회화할 때 그 양은 2.5 mg 이하이다 (0.05 % 이하).

2) 염화물 이 약 0.20 g에 물 20 mL 및 묽은질산 13 mL를 넣어 녹이고 물을 넣어 100 mL로 하고 필요하면 여과한다. 이 액 50 mL를 검액으로 하여 시험한다. 비교액에는 0.01 mol/L 염산 0.70 mL를 넣는다 (0.248 % 이하).

3) 황산염 이 약 1.0 g에 물 5 mL 및 묽은염산 5 mL를 넣어 가온하여 녹이고 물을 넣어 100 mL로 하여 필요하면 여과한다. 여액 30 mL에 묽은염산 1 mL 및 물을 넣어 50 mL로 한다. 이 액을 검액으로 하여 시험한다. 비교액에는 0.005 mol/L 황산 1.0 mL를 넣는다 (0.160 % 이하).

4) 탄산염 (생략)

인산수소칼슘수화물

Dibasic Calcium Phosphate Hydrate

(현행과 같음)

성상 이 약은 흰색의 결정성 가루이다.
 이 약은 물 또는 에탄올(99.5)에 거의 녹지 않는다.
 이 약은 묽은염산 또는 묽은질산에 녹는다.

확인시험 1) 이 약 0.1 g에 2 mol/L 염산시액 10 mL를 넣어 가온하여 녹이고 암모니아시액 2.5 mL를 혼들어 섞으면서 1 방울씩 넣고 옥살산암모늄시액 5 mL를 넣을 때 흰색 침전이 생긴다.

2) (현행과 같음)

순도시험 1) 산불용물 이 약 5.0 g에 물 40 mL 및 염산 10 mL를 넣어 5 분간 끓이고 식힌 다음 불용물을 정량용여과지를 써서 여과하여 취하고 씻은 액에 질산은시액을 넣어도 혼탁하지 않을 때까지 물로 씻고 잔류물을 여과지와 함께 600 ± 50 °C에서 강열하여 회화할 때 그 양은 10 mg 이하이다 (0.2 % 이하).

2) 염화물 이 약 0.20 g에 물 20 mL 및 묽은질산 13 mL를 넣어 녹이고 물을 넣어 100 mL로 하고 필요하면 여과한다. 이 액 50 mL를 검액으로 하여 시험한다. 비교액에는 0.01 mol/L 염산 0.70 mL를 넣는다 (0.25 % 이하).

3) 황산염 이 약 0.5 g에 물 5 mL 및 묽은염산 5 mL를 넣어 가온하여 녹이고 물을 넣어 100 mL로 하여 필요하면 여과한다. 여액 20 mL에 묽은염산 1 mL 및 물을 넣어 50 mL로 한다. 이 액을 검액으로 하여 시험한다. 비교액에는 0.005 mol/L 황산 1.0 mL를 넣는다. 검액 및 비교액에 염화바륨시액 2 mL를 넣고 혼들어 섞는다. 10 분간 방치한 다음 혼탁을 비교한다. 검액이 나타내는 혼탁은 비교액이 나타내는 혼탁보다 진하지 않다 (0.48 % 이하).

4) 탄산염 (현행과 같음)

현행

5) 중금속 (생략)

6) 바륨 (생략)

7) 수은 첨가제 (a) 약 1 g을 도자기제 보트에 고르게 펴고, 그 위에 이 약 10 ~ 300 mg을 취한다. 다시 그 위에 첨가제 (a) 약 0.5 g 및 첨가제 (b) 1 g을 차례로 고르게 퍼 층을 이루게 한다. 다만, 연소부에 별도의 촉매제가 장착된 자동수은분석기의 경우에는 니켈제 보트에 첨가제를 가해주지 않고 검체만을 취한다. 보트를 연소로 안에 넣고 공기 또는 산소를 0.5 ~ 1 L/분으로 흘려주면서, 약 900 °C로 가열하여 수은을 유출하고 포집관에 포집한다. 포집관을 약 700 °C로 가열하여, 수은 증기를 냉원자흡광분석장치에 보내고 흡광도를 측정하여 A로 한다. 따로, 도자기제 보트에 첨가제만으로 동일하게 흡광도를 측정하여 Ab로 한다. 따로 수은표준용액을 이용하여 동일하게 조작하여 얻어진 흡광도로부터 검량선을 작성하고, A - Ab 값을 검량선에 대입하여 검체 중 수은량을 산출한다 (1.0 ppm 이하).

—조작조건—

—장 치 : 시료의 연소에서 금어말감에 의한 포집, 냉원자흡광도법에 의한 측정까지 자동화된 수은측정장치를 사용한다. 다만, 연소부에 별도의 촉매제가 장착된 수은측정장치를 사용할 수 있다.

—수은표준원액 : 염화수은(H) 0.135 g을 0.001 % L 시스테인용액에 녹여 1000 mL로 한다. 이 액 1 mL는 염화수은(H) 100 μg을 함유한다.

—수은표준용액 : 수은표준원액을 0.001 % L 시스테인용액으로 희석하여 0 ~ 200 ng/mL로 한다.

—첨가제 : (a) 산화알루미늄 및 (b) 수산화칼슘·탄산나트륨(1 : 1)을 사용할 때 950 °C에서 30 분간 활성화시킨다.

8) 카드뮴 순도시험 9)의 검액을 검액으로 하고, 따로 카드뮴표준액 5.0 mL를 검액과 같은 방법으로 조작하여 표준액으로 한다. 검액 및 표준액을 가지고 다음의 조건으로 원자흡광도법에 따라 시험할 때 검액의 흡광도는 표준액의 흡광도 이하이다 (1.0 ppm 이하).

—사용기체 : 아세틸렌 또는 수소 — 공기

—램프 : 카드뮴중공음극램프

—파장 : 228.8 nm

9) 납 이 약 5.0 g을 정밀히 달아 150 mL 비커에 넣고 물 30 mL를 가하고 염산을 소량씩 검체가 충분히 녹을 때까지 가해 준 다음 다시 염산 1 mL를 추가한다. 이를 약 5 분 동안 끓이고 식힌 다음 물을 가하여 약 100 mL가 되도록 하고 수산화나트륨용액(1 → 4) 또는 염산(1 → 4)을 사용하여 pH 2 ~ 4로 조정한다.

개정안

5) 중금속 (현행과 같음)

6) 바륨 (현행과 같음)

<삭제>

<삭제>

<삭제>

현행	개정안
<p>이 액을 250 mL 분액깔때기에 옮긴 후 물을 가하여 약 200 mL로 한 다음 2% 피롤리딘디티오카바민산암모늄(ammonium pyrrolidine dithiocarbamate) 용액(2 → 100) 2 mL를 가하여 흔들어 섞어 준다. 이에 클로로포름 20 mL씩으로 2 회 추출하고 추출액을 수욕상에서 증발건조한 다음 잔류물에 질산 3 mL를 가하고 거의 건조될 때까지 가열한다. 이에 질산 0.5 mL 및 물 10 mL를 가한 다음 최종액이 3 ~ 5 mL가 될 때까지 농축한 후 물을 가하여 10 mL로 한 액을 검액으로 한다. 따로 납표준액 2.0 mL를 검액과 같은 방법으로 조작하여 표준액으로 한다. 검액 및 표준액을 가지고 다음의 조건으로 원자흡광광도법에 따라 시험할 때 검액의 흡광도는 표준액의 흡광도 이하이다 (4.0 ppm 이하).</p> <p>— 사용기체 : 아세틸렌 또는 수소 — 공기</p> <p>— 램프 : 납중공음극램프</p> <p>— 파장 : 283.3 nm</p> <p>10) 비소 (생략)</p> <p>11) 플루오르화물 (생략)</p> <p>강열감량 (생략)</p> <p>정량법 (생략)</p> <p>저장법 (생략)</p>	<p>7) 비소 (현행과 같음)</p> <p>8) 플루오르화물 (현행과 같음)</p> <p>강열감량 (현행과 같음)</p> <p>정량법 (현행과 같음)</p> <p>저장법 (현행과 같음)</p>

카르복시메틸셀룰로오스
Carboxymethylcellulose

카르멜로오스
Carmellose

카르복시메틸셀룰로오스

카르멜로오스

CMC

[9000-11-7]

이 약은 셀룰로오스의 다가 (多價) 카르복시메틸에테르이다.

성상 이 약은 흰색의 가루로 냄새와 맛이 없다.

이 약은 에탄올 또는 에테르에 거의 녹지 않는다.

이 약에 물을 넣을 때 팽윤하여 현탁액이 된다.

이 약에 수산화나트륨시액을 넣을 때 점조성이 있는 액이 된다.

이 약 1 g에 물 100 mL를 넣고 흔들어 섞어 얻은 현탁액의 pH는 3.5 ~ 5.0이다.

이 약은 흡습성이다.

확인시험 1) 이 약 0.1 g에 물 10 mL를 넣고 잘 흔들어 섞은 다음 수산화나트륨시액 2 mL를 넣어 흔들어 섞고

카르복시메틸셀룰로오스

카르복시메틸셀룰로오스

CMC

[9000-11-7]

이 약은 부분적으로 O-카르복시메틸화된 셀룰로오스이다.

성상 이 약은 흰색의 가루이다.

이 약은 에탄올(95)에 거의 녹지 않는다.

이 약에 물을 넣을 때 팽윤하여 현탁액이 된다.

이 약에 수산화나트륨시액을 넣을 때 점조성이 있는 액이 된다.

<삭제>

이 약은 흡습성이다.

확인시험 1) 이 약 및 카르멜로오스표준품을 적외부스펙트럼의 브롬화칼륨정제법에 따라 측정할 때 같은 파

현행

10 분간 방치하여 검액으로 한다. 검액 1 mL에 물을 넣어 5 mL로 한 다음 그 1 방울에 농크로모트로프산시액 0.5 mL를 넣어 수욕에서 10 분간 가열할 때 액은 자주색을 나타낸다.

2) 1)의 검액 5 mL에 아세톤 10 mL를 넣어 흔들어 섞을 때 흰색 솜 모양의 침전이 생긴다. <삭제>

3) 1)의 검액 5 mL에 염화제이철시액 1 mL를 넣어 흔들어 섞을 때 갈색 솜 모양의 침전이 생긴다.

순도시험 1) 염화물 이 약 0.8 g에 물 50 mL를 넣어 잘 흔들어 섞은 다음 수산화나트륨시액 10 mL에 녹이고 물을 넣어 100 mL로 한다. 이 액 20 mL에 묽은질산 10 mL를 넣어 수욕에서 솜 모양의 침전이 생길 때까지 가열하고 식힌 다음 원심분리한다. 위의 맑은 액을 취하여 침전을 물 10 mL씩으로 3 회 씻고 매회 원심분리하여 위의 맑은 액 및 씻은 액을 합하고 물을 넣어 100 mL로 한다. 이 액 25 mL를 취하여 묽은질산 6 mL 및 물을 넣어 50 mL로 한다. 이것을 검액으로 하여 시험한다. 비교액에는 0.01 mol/L 염산 0.40 mL를 넣는다 (0.360 % 이하).

2) **황산염** 이 약 0.40 g에 물 25 mL를 넣어 잘 흔들어 섞은 다음 수산화나트륨시액 5 mL에 녹이고 물 20 mL를 넣는다. 이 액에 염산 2.5 mL를 넣고 수욕에서 면상의 침전이 생길 때까지 가열하여 식힌 다음 원심분리한다. 위의 맑은 액을 취하여 침전을 물 10 mL씩으로 3 회 씻고 매회 원심분리하고 씻은 액은 위의 맑은 액에 합하여 물을 넣어 100 mL로 한다. 이 액을 여과하여 처음 여액 5 mL를 버리고 다음 여액 25 mL를 취하여 묽은염산 1 mL 및 물을 넣어 50 mL로 한다. 이것을 검액으로 하여 시험한다. 비교액에는 0.005 mol/L 황산 1.5 mL를 넣는다 (0.720 % 이하).

3) **규산염** 이 약 약 1 g을 정밀하게 달아 백금도가니에 넣고 강열 회화한 다음 묽은염산 20 mL를 넣고 시계접시를 덮어 30 분간 약한 열로 끓인다. 시계접시를 취하여 공기를 보내면서 수욕에서 가열하여 증발건고한

개정안

수에서 같은 강도의 흡수를 나타낸다.

2) 이 약 1 g에 물 100 mL를 넣고 흔들어 섞어 얻은 현탁액의 pH는 3.5 ~ 5.0이다.

순도시험 1) 염화물 이 약 0.8 g에 물 50 mL를 넣어 잘 흔들어 섞은 다음 수산화나트륨시액 10 mL에 녹이고 물을 넣어 100 mL로 한다. 이 액 20 mL에 묽은질산 10 mL를 넣어 수욕에서 솜 모양의 침전이 생길 때까지 가열하고 식힌 다음 원심분리한다. 위의 맑은 액을 취하여 침전을 물 10 mL씩으로 3 회 씻고 매회 원심분리하여 위의 맑은 액 및 씻은 액을 합하고 물을 넣어 100 mL로 한다. 이 액 25 mL를 취하여 묽은질산 6 mL 및 물을 넣어 50 mL로 하여 검액으로 한다. 따로 0.01 mol/L 염산 0.40 mL를 취하여 묽은질산 6 mL 및 물을 넣어 50 mL로 하여 비교액으로 한다. 검액 및 비교액에 질산은시액 1 mL씩을 넣어 혼합하고 차광하여 5 분간 방치한 다음 검은색 배경을 써서 네슬러관의 상부 또는 측면에서 관찰하고 혼탁을 비교한다. 검액이 나타내는 혼탁은 비교액이 나타내는 혼탁보다 진하지 않다 (0.36 % 이하).

2) **황산염** 이 약 0.40 g에 물 25 mL를 넣어 잘 흔들어 섞은 다음 수산화나트륨시액 5 mL에 녹이고 물 20 mL를 넣는다. 이 액에 염산 2.5 mL를 넣고 수욕에서 솜 모양의 침전이 생길 때까지 가열하여 식힌 다음 원심분리한다. 위의 맑은 액을 취하여 침전을 물 10 mL씩으로 3 회 씻고 매회 원심분리하고 씻은 액은 위의 맑은 액에 합하여 물을 넣어 100 mL로 한다. 이 액을 여과하여 처음 여액 5 mL를 버리고 다음 여액 25 mL를 취하여 묽은염산 1 mL 및 물을 넣어 50 mL로 하여 검액으로 한다. 따로 0.005 mol/L 황산 1.5 mL를 취하여 묽은염산 1 mL 및 물을 넣어 50 mL로 하여 비교액으로 한다. 검액 및 비교액에 염화바륨시액 2 mL씩을 넣어 혼합하고 10 분간 방치한 다음 검은색 배경을 써서 네슬러 관의 상부 또는 측면에서 관찰하고 혼탁을 비교한다. 검액이 나타내는 백탁은 비교액이 나타내는 백탁보다 진하지 않다 (0.72 % 이하).

<삭제>

현 행	개 정 안
다. 다시 1 시간 가열을 계속한 다음 열탕 10 mL를 넣어 잘 섞고 정량용여과지를 써서 여과한다. 잔류물을 열탕으로 씻고 씻은 액에 질산은 시액을 넣어 혼탁하지 않을 때 여과지와 함께 건조하여 다시 함량이 될 때까지 강하게 가열할 때 그 양은 0.5 % 이하이다.	
4) 중금속 이 약 1.0 g을 달아 제 2 법에 따라 조작하여 시험한다. 비교액에는 납표준액 2.0 mL를 넣는다 (20 ppm 이하).	3) 중금속 (현행과 같음)
5) 비소 이 약 1.0 g을 달아 제 3 법에 따라 검액으로 하여 시험한다 (2 ppm 이하).	<삭제>
건조감량 8.0 % 이하 (1 g, 105 °C, 4 시간).	건조감량 (현행과 같음)
강열잔분 1.5 % 이하 (건조한 다음 1 g).	강열잔분 (현행과 같음)
저 장 법 기밀용기.	저 장 법 (현행과 같음)

카르복시메틸셀룰로오스나트륨
Carboxymethylcellulose Sodium

카르멜로오스나트륨
Carmellose Sodium

카르복시메틸셀룰로오스나트륨
카르멜로오스나트륨
CMC 나트륨
[9004-32-4]

카르복시메틸셀룰로오스나트륨
카르복시메틸셀룰로오스나트륨
CMC 나트륨
[9004-32-4]

이 약은 셀룰로오스의 다가 (多價) 카르복시메틸에테르의 나트륨염이다. 이 약을 건조한 것은 정량할 때 나트륨 (Na : 22.99) 6.5 ~ 8.5 %를 함유한다.

이 약은 부분적으로 O-카르복시메틸화된 셀룰로오스의 나트륨염이다. 이 약을 건조한 것은 정량할 때 나트륨 (Na : 22.99) 6.5 ~ 8.5 %를 함유한다.

성 상 (생 략)
확인시험 (생 략)
pH (생 략)
점 도 (생 략)
순도시험 (생 략)
건조감량 (생 략)
정 량 법 (생 략)

성 상 (현행과 같음)
확인시험 (현행과 같음)
pH (현행과 같음)
점 도 (현행과 같음)
순도시험 (현행과 같음)
건조감량 (현행과 같음)
정 량 법 (현행과 같음)

저 장 법 (생 략)

저 장 법 (현행과 같음)

카르복시메틸셀룰로오스나트륨 정
Carboxymethylcellulose Sodium Tablets

카르멜로오스나트륨 정
Carmellose Sodium Tablets

카르복시메틸셀룰로오스나트륨 정
카르멜로오스나트륨 정
CMC 나트륨 정

카르복시메틸셀룰로오스나트륨 정
카르복시메틸셀룰로오스나트륨 정
CMC 나트륨 정

현행	개정안
----	-----

이 약은 정량할 때 카르복시메틸셀룰로오스나트륨의 표시량에 대하여 6.5 ~ 9.5 %에 해당하는 나트륨 (Na : 22.99)을 함유한다.

제법 이 약은 카르복시메틸셀룰로오스나트륨을 가지고 정제의 제법에 따라 만든다.

확인시험 이 약을 가루로 하여 카르복시메틸셀룰로오스나트륨 1 g에 해당하는 양을 달아 물 50 mL에 녹여 여과한다. 여액을 가지고 다음 시험을 한다.

- 1) (생략)
- 2) (생략)
- 3) (생략)

붕해시험 (생략)

제제균일성시험 (생략)

정량법 이 약 20 정 이상을 가지고 그 질량을 정밀하게 달아 가루로 하여 카르복시메틸셀룰로오스나트륨으로 약 0.5 g에 해당하는 양을 정밀하게 달아 아세트산(100) 80 mL를 넣고 수욕에서 2 시간 가온한 다음 식히고 0.1 mol/L 과염소산으로 적정한다 (적정종말점검출법의 전위차적정법). 같은 방법으로 공시험을 하여 보정한다.

$$0.1 \text{ mol/L 과염소산 } 1 \text{ mL} = 2.2990 \text{ mg Na}$$

저장법 (생략)

카르복시메틸셀룰로오스칼슘
Carboxymethylcellulose Calcium

카르복시메틸셀룰로오스칼슘

카르멜로오스칼슘

CMC 칼슘

[9050-04-8]

이 약은 셀룰로오스의 다가 (多價) 카르복시메틸에테르의 칼슘염이다.

성상 (생략)

확인시험 (생략)

순도시험 (생략)

건조감량 (생략)

강열잔분 (생략)

저장법 (생략)

이 약은 정량할 때 카르멜로오스나트륨의 표시량에 대하여 6.5 ~ 9.5 %에 해당하는 나트륨 (Na : 22.99)을 함유한다.

제법 이 약은 카르멜로오스나트륨을 가지고 정제의 제법에 따라 만든다.

확인시험 이 약을 가루로 하여 카르멜로오스나트륨 1 g에 해당하는 양을 달아 물 50 mL에 녹여 여과한다. 여액을 가지고 다음 시험을 한다.

- 1) (현행과 같음)
- 2) (현행과 같음)
- 3) (현행과 같음)

붕해시험 (현행과 같음)

제제균일성시험 (현행과 같음)

정량법 이 약 20 정 이상을 가지고 그 질량을 정밀하게 달아 가루로 하여 카르멜로오스나트륨으로 약 0.5 g에 해당하는 양을 정밀하게 달아 아세트산(100) 80 mL를 넣고 수욕에서 2 시간 가온한 다음 식히고 0.1 mol/L 과염소산으로 적정한다 (적정종말점검출법의 전위차적정법). 같은 방법으로 공시험을 하여 보정한다.

$$0.1 \text{ mol/L 과염소산 } 1 \text{ mL} = 2.2990 \text{ mg Na}$$

저장법 (현행과 같음)

카르멜로오스칼슘
Carmellose Calcium

카르복시메틸셀룰로오스칼슘

카르복시메틸셀룰로오스칼슘

CMC 칼슘

[9050-04-8]

이 약은 부분적으로 O-카르복시메틸화된 셀룰로오스의 칼슘염이다.

성상 (현행과 같음)

확인시험 (현행과 같음)

순도시험 (현행과 같음)

건조감량 (현행과 같음)

강열잔분 (현행과 같음)

저장법 (현행과 같음)

현행

파라옥시벤조산메틸 Methylparaben

(생략)

성상 (생략)

확인시험 (생략)

용점 (생략)

순도시험 1) 용해상태 이 약 1.0 g을 에탄올(95) 10 mL에 녹일 때 액은 맑고 액의 색은 다음 비교액보다 진하지 않다.

◦ 비교액 염화코발트의 색의 비교원액 5.0 mL, 염화제이철의 색의 비교원액 12.0 mL 및 황산구리(II)오산화물의 색의 비교원액 2.0 mL를 취하여 희석시킨 묽은 염산 (1 → 10)을 넣어 1000 mL로 한다.

2) 산 이 약 0.20 g을 에탄올(95) 3 mL에 녹이고 새로 끓여 식힌 물 5 mL 및 브로모크레솔그린·수산화나트륨·에탄올시액 0.1 mL를 넣는다. 용액이 파란색을 나타낼 때까지 0.1 mol/L 수산화나트륨액을 넣을 때, 그 소비량은 0.1 mL 이하이다.

3) 중금속 이 약 1.0 g을 아세트산 25 mL에 녹이고 묽은 아세트산 2 mL 및 물을 넣어 50 mL로 한다. 이것을 검액으로 하여 시험한다. 비교액은 납표준액 2.0 mL에 아세트산 25 mL, 묽은아세트산 2 mL 및 물을 넣어 50 mL로 한다 (20 ppm 이하).

4) 납 이 약 5.0 g을 정밀히 달아 백금도가니에 취하여 건조하고 탄화시킨 다음 450 ~ 550 °C에서 회화한다. 회화가 잘 되지 않으면 일단 식힌 다음 이에 회화보조제로서 질산(1 → 2) 또는 50 % 질산마그네슘용액 또는 질산알루미늄·질산칼슘용액(질산알루미늄 40 g 및 질산칼슘 20 g을 물 100 mL에 녹인 액)을 2 ~ 5 mL 가하여 적신 다음 건조하고 회화를 계속한다. 회화가 충분하지 않을 때에는 위의 조작을 1 회 반복하고 필요하면 마지막으로 질산(1 → 2) 2 ~ 5 mL를 가하여 회화한다. 회화가 끝나면 잔류물을 물로 적셔주고 염산 2 ~ 4 mL를 가하여 증발건고시킨 다음 0.5 mol/L 질산을 가하고 가온하여 녹인 다음 불용물이 있으면 여과지로 여과하고 따로 규정이 없는 한, 0.5 mol/L 질산을 가하여 25 mL로 한 액을 검액으로 한다. 따로 납표준액 1.0 mL를 백금도가니에 취하여 이하 검액과 같은 방법으로 조작하여 표준액으로 한다. 검액 및 표준액을 가지고 다음 조건으로 원자흡광광도법에 따라 시험할 때 검액의 흡광도는 표준액의 흡광도 이하이다 (2.0 ppm 이하).

사용기체 : 아세틸렌 또는 수소 - 공기

개정안

파라옥시벤조산메틸 Methylparaben

(현행과 같음)

성상 (현행과 같음)

확인시험 (현행과 같음)

용점 (현행과 같음)

순도시험 1) 용해상태 이 약의 100 mg/mL 에탄올용액을 검액으로 한다. 따로 염화제이철시액 2.4 mL, 염화코발트시액 1.0 mL, 황산구리(II)오산화물 0.4 mL를 넣고 0.3 mol/L 염산을 넣어 10 mL로 한다. 이 액 5 mL를 취하여 0.3 mol/L 염산을 넣어 100 mL로 하고 비교액으로 한다. 흰색을 배경으로 하여 네슬러관의 아래에서 관찰한다. 이 때 검액은 맑고 액의 색은 비교액 또는 에탄올보다 진하지 않다.

2) 산 이 약의 100 mg/mL 에탄올용액 2 mL에 에탄올 3 mL 및 새로 끓여 식힌 물 5 mL 및 브로모크레솔그린시액 0.1 mL를 넣고 검액으로 한다. 검액이 파란색을 나타낼 때까지 0.1 mol/L 수산화나트륨액을 넣을 때, 그 소비량은 0.1 mL 이하이다.

3) 유연물질 이 약 50.0 mg을 메탄올 2.5 mL에 녹이고 이동상을 넣어 50 mL로 한다. 이 용액 10 mL에 이동상을 넣어 100 mL로 한 액을 검액으로 한다. 따로 p-히드록시벤조산과 파라옥시벤조산메틸표준품 적당량을 이동상에 녹여 이 용액 1 mL당 p-히드록시벤조산과 파라옥시벤조산메틸을 각각 5.0 µg을 함유하도록 한 용액을 표준액(1)로 한다. 따로 파라옥시벤조산메틸표준품 50.0 mg을 메탄올 2.5 mL에 녹이고 이동상으로 희석하여 50 mL로 한다. 이 용액 10 mL에 이동상을 넣어 희석하여 100 mL로 한 액을 표준액(2)로 한다. 따로 검액 1 mL를 이동상을 넣어 20 mL로 희석시킨다. 이 액 1 mL를 취해서 이동상에 희석하여 10 mL로 한 액을 표준액(3)으로 한다. 검액, 표준액(3) 10 µL씩을 가지고 다음조건으로 액체크로마토그래프법에 따라 시험할 때 검액의 크로마토그램에서 p-히드록시벤조산의 피크면적은 표준액(3)의 크로마토그램에서 주피크면적 보다 작고(0.5 % 이하), 검액의 크로마토그램에서 유연물질의 피크면적은 표준액(3)의 크로마토그램에서 주피크면적 보다 작고(0.5 % 이하), 검액에서 전체유연물질의 피크면적은 표준액(3)의 주피크면적의 2배 보다 작다(1.0%). 다만, 표준액(3)의 주피크 면적의 0.2보다 작은 피크면적은 무시한다(0.1% 이하).

조작조건

검출기 : 자외부흡광광도계 (측정파장 : 272 nm)

현행	개정안
램프 : 납중공음극램프	컬럼 : 안지름 약 4.6 mm, 길이 약 15 cm인 스테인레
파장 : 283.3 nm	스강관에 5 μ m의 액체크로마토그래프용옥타데실실릴실리카겔 또는 미세 세라믹 입자를 충전한다.
5) 비소 이 약 0.5 g을 달아 제 3 법에 따라 조작하여 시험한다 (4 ppm이하).	유량 : 1.3 mL/분
6) 유연물질 이 약 0.10 g을 아세트산 10 mL에 녹여 검액으로 한다. 이 액 0.5 mL를 정확하게 취하여 아세트산을 넣어 정확하게 100 mL로 하여 표준액으로 한다. 이들 액을 가지고 박층크로마토그래프법에 따라 시험한다. 검액 및 표준액 2 μ L씩을 박층크로마토그래프용실리카겔 (형광제 첨가)을 써서 만든 박층판에 점적한다. 다음에 메탄올·물·아세트산(100)혼합액(70 : 30 : 1)을 전개용매로 하여 약 15 cm 전개한 다음 박층판을 바람에 말린다. 이것에 자외선 (주파장 254 nm)을 쬐	이동상 : 메탄올·6.8 g/L 인산이수소칼륨혼합액(13 : 7)
일 때 검액에서 얻은 주반점 이외 반점은 표준액에서 얻은 반점보다 진하지 않다.	시스템적합성
건조감량 0.5 % 이하 (1 g, 실리카겔, 5 시간).	시스템성능 : 표준액(1) 10 μ L를 가지고 위의 조건으로 조작할 때 파라옥시벤조산메틸의 유지 시간은 약 2.3 분이고 <i>p</i> -히드록시벤조산의 상대유지시간은 약 0.6이다. <i>p</i> -히드록시벤조산과 파라옥시벤조산메틸의 분리도는 2.0 이상이다.
강열잔분 0.10 % 이하 (1 g).	건조감량 0.5 % 이하 (1 g, 실리카겔, 5 시간).
정량법 이 약 약 1 g을 정밀하게 달아 1 mol/L 수산화나트륨액 20 mL를 정확하게 넣어 약 70 °C에서 1 시간 가열한 다음 곧 얼음물에 식힌다. 이 액을 가지고 과량의 수산화나트륨을 제 2 번곡점까지 0.5 mol/L 황산으로 적정한다 (적정종말점검출법의 전위차적정법). 같은 방법으로 공시험을 한다.	강열잔분 0.10 % 이하 (1 g).
1 mol/L 수산화나트륨액 1 mL = 152.1 mg C ₈ H ₈ O ₃	정량법 이 약 50.0 mg을 메탄올 2.5 mL에 녹이고 이동상을 넣어 50 mL로 한다. 이 용액 10 mL에 이동상을 넣어 100 mL로 한 액을 검액으로 한다. 따로 <i>p</i> -히드록시벤조산과 파라옥시벤조산메틸표준품 적당량을 이동상에 녹여 이 용액 1 mL당 <i>p</i> -히드록시벤조산과 파라옥시벤조산메틸을 각각 5.0 μ g을 함유하도록 한 용액을 표준액(1)로 한다. 따로 파라옥시벤조산메틸표준품 50.0 mg을 메탄올 2.5 mL에 녹이고 이동상으로 희석하여 50 mL로 한다. 이 용액 10 mL에 이동상을 넣어 희석하여 100 mL로 한 액을 표준액(2)로 한다. 따로 검액 1 mL를 이동상을 넣어 20 mL로 희석시킨다.이 액 1 mL를 취해서 이동상에 희석하여 10 mL로 한 액을 표준액(3)으로 한다. 검액, 표준액(2) 10 μ L씩을 가지고 다음조건으로 액체크로마토그래프법에 따라 시험한다.
저장법 밀폐용기.	
	<p>파라옥시벤조산메틸의 함량</p> $= P \times (r_U \times C_S) / (r_S \times C_U)$
	<p>P = 파라옥시벤조산메틸 표준품의 명시된 순도</p> <p>r_U = 검액 중 파라옥시벤조산메틸의 피크면적</p> <p>C_S = 표준액(2) 중 파라옥시벤조산메틸의 농도</p> <p>r_S = 표준액(2) 중 파라옥시벤조산메틸의 피크면적</p> <p>C_U = 검액 중 파라옥시벤조산메틸의 농도</p>
	<p>조작조건</p> <p>검출기 : 자외부흡광광도계 (측정파장 : 272 nm)</p> <p>컬럼 : 안지름 약 4.6 mm, 길이 약 15 cm인 스테인레</p> <p>스강관에 5 μm의 액체크로마토그래프용옥타데실실릴실리카겔 또는 미세 세라믹 입자를 충전한다.</p> <p>유량 : 1.3 mL/분</p> <p>이동상 : 메탄올·6.8 g/L 인산이수소칼륨혼합액(13 :</p>

현행

개정안

7)

시스템적합성

시스템성능 : 표준액(1) 10 μL를 가지고 위의 조건으로 조작할 때 파라옥시벤조산메틸의 유지 시간은 약 2.3 분이고 p-히드록시벤조산의 상대유지시간은 약 0.6이다. p-히드록시벤조산과 파라옥시벤조산메틸의 분리도는 2.0 이상이다.

시스템의 재현성 : 표준액(1) 10 μL씩을 가지고 위의 조건으로 시험을 6 회 반복할 때 상대표준편차는 0.85 % 이하이다.

저장법 밀폐용기.

파라옥시벤조산부틸
Butylparaben

파라옥시벤조산부틸
Butylparaben

(현행과 같음)

(현행과 같음)

성상 (현행과 같음)

성상 (현행과 같음)

확인시험 (현행과 같음)

확인시험 (현행과 같음)

용점 (현행과 같음)

용점 (현행과 같음)

순도시험 1) 용해상태 이 약 1.0 g을 에탄올(95) 10 mL에 녹일 때 액은 맑고 액의 색은 다음 비교액보다 진하지 않다.

순도시험 1) 용해상태 이 약 1 g을 에탄올 10 mL에 녹인 액을 검액으로 한다. 따로 염화제이철시액 2.4 mL, 염화코발트시액 1.0 mL, 황산구리(II)오수화물 0.4 mL를 넣고 0.3 mol/L 염산을 넣어 10 mL로 한다. 이 액 5 mL를 취하여 0.3 mol/L 염산을 넣어 100 mL로하고 비교액으로 한다. 흰색을 배경으로 하여 네슬러관의 아래에서 관찰한다. 이 때 검액은 맑고 액의 색은 비교액 또는 에탄올보다 진하지 않다.

◦ 비교액 염화코발트의 색의 비교원액 5.0 mL, 염화제이철의 색의 비교원액 12.0 mL 및 황산구리(II)오수화물의 색의 비교원액 2.0 mL를 취하여 희석시킨 묽은 염산 (1 → 10)을 넣어 1000 mL로 한다.

2) 산 이 약 0.20 g을 에탄올(95) 3 mL에 녹이고 새로 끓여 식힌 물 5 mL 및 브로모크레솔그린·수산화나트륨·에탄올시액 0.1 mL를 넣는다. 용액이 파란색을 나타낼 때까지 0.1 mol/L 수산화나트륨액을 넣을 때, 그 소비량은 0.1 mL 이하이다.

2) 산 이 약 1 g을 에탄올 10 mL에 녹인다음 이 액 2 mL에 에탄올(95) 3 mL, 새로 끓여 식힌 물 5 mL 및 브로모크레솔그린시액 0.1 mL를 넣고 검액으로 한다. 검액이 파란색을 나타낼 때까지 0.1 mol/L 수산화나트륨액을 넣을 때, 그 소비량은 0.1 mL 이하이다.

3) 중금속 이 약 1.0 g을 아세트산 25 mL에 녹이고 묽은 아세트산 2 mL 및 물을 넣어 50 mL로 한다. 이것을 검액으로 하여 시험한다. 비교액은 납표준액 2.0 mL에 아세트산 25 mL, 묽은아세트산 2 mL 및 물을 넣어 50 mL로 한다 (20 ppm 이하).

3) 유연물질 이 약 50.0 mg을 메탄올 2.5 mL에 녹이고 이동상을 넣어 50 mL로 한다. 이 용액 10 mL에 이동상을 넣어 100 mL로 한 액을 검액으로 한다. 따로 p-히드록시벤조산과 파라옥시벤조산프로필표준품 및 파라옥시벤조산부틸표준품 적당량을 이동상에 녹여 이 용액 1 mL당 p-히드록시벤조산과 파라옥시벤조산프로필 및 파라옥시벤조산부틸을 각각 5.0 μg을 함유하도록 한 용액을 표준액(1)로 한다. 따로 파라옥시벤조산부틸표준품 50.0 mg을 메탄올 2.5 mL에 녹이고 이동상으로 희석하여 50 mL로 한다. 이 용액 10 mL에 이동상을 넣어 희석하여 100 mL로 한 액을

4) 유연물질 이 약 0.10 g을 아세트산 10 mL에 녹여 검액으로 한다. 이 액 0.5 mL를 정확하게 취하여 아세트산을 넣어 정확하게 100 mL로 하여 표준액으로 한다. 이들 액을 가지고 박층크로마토그래프법에 따라 시험한다. 검액 및 표준액 2 μL씩을 박층크로마토그래프용실리카겔 (형광제 첨가)을 써서 만든 박층판에 점적한다. 다음에 메탄올·물·아세트산(100)혼합액(70 : 30 :

현행

1)을 전개용매로 하여 약 15 cm 전개한 다음 박층판을 바람에 말린다. 이것에 자외선 (주파장 254 nm)을 쬐일 때 검액에서 얻은 주반점 이외 반점은 표준액에서 얻은 반점보다 진하지 않다.

강열잔분 0.10 % 이하 (1 g).

정량법 이 약 약 1 g을 정밀하게 달아 1 mol/L 수산화나트륨액 20 mL를 정확하게 넣어 약 70 °C에서 1 시간 가열한 다음 곧 얼음물에 식힌다. 이 액을 가지고 과량의 수산화나트륨을 제 2 번곡점까지 0.5 mol/L 황산으로 적정한다 (적정종말점검출법의 전위차적정법). 같은 방법으로 공시험을 한다.

$$\begin{aligned} & 1 \text{ mol/L 수산화나트륨액 } 1 \text{ mL} \\ & = 194.2 \text{ mg C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_3 \end{aligned}$$

저장법 (생략)

개정안

표준액(2)로 한다. 따로 검액 1 mL를 이동상을 넣어 20 mL로 희석시킨다. 이 액 1 mL를 취해서 이동상에 희석하여 10 mL로 한 액을 표준액(3)으로 한다. 따로 파라옥시벤조산이소부틸 적당량을 이동상에 녹여 이 용액 1.0 mL 당 파라옥시벤조산이소부틸 50 μg 을 함유하도록 한 용액을 표준액(4)로 한다. 따로 표준액(4)를 표준액(2)로 희석한액(1 → 100)을 표준액(5)로 한다. 검액, 표준액(3) 10 μL 씩을 가지고 다음조건으로 액체크로마토그래프법에 따라 시험할 때 검액의 크로마토그램에서 p-히드록시벤조산의 피크면적은 표준액(3)의 크로마토그램에서 주피크면적보다 작고(0.5 % 이하), 검액의 크로마토그램에서 유연물질의 피크면적은 표준액(3)의 크로마토그램에서 주피크면적보다 작고(0.5 % 이하), 검액에서 전체유연물질의 피크면적은 표준액(3)의 주피크면적의 2배보다 작다(1.0 %). 다만, 표준액(3)의 주피크면적의 0.2보다 작은 피크면적은 무시한다(0.1 % 이하).

조작조건

검출기 : 자외부흡광광도계 (측정파장 : 272 nm)

컬럼 : 안지름 약 4.6 mm, 길이 약 15 cm인 스테인레스강관에 5 μm 의 액체크로마토그래프용옥타데실릴실리카겔 또는 미세 세라믹 입자를 충전한다.

유량 : 1.3 mL/분

이동상 : 메탄올 · 6.8 g/L 인산이수소칼륨혼합액(1 : 1)

시스템적합성

시스템성능 : 표준액(1)과 표준액(5) 10 μL 씩을 가지고 위의 조건으로 조작할 때 파라옥시벤조산부틸의 유지 시간은 약 22 분이고 p-히드록시벤조산과 파라옥시벤조산프로필 및 파라옥시벤조산이소부틸의 상대 유지시간은 각각 0.1, 0.5, 0.9 이다. 표준액(1)에서 파라옥시벤조산프로필과 파라옥시벤조산부틸의 분리도는 2.0 이상이고, 표준액(5)에서 파라옥시벤조산이소부틸과 파라옥시벤조산부틸의 분리도는 1.5 이상이다.

강열잔분 0.10 % 이하 (1 g).

정량법 이 약 50.0 mg을 메탄올 2.5 mL에 녹이고 이동상을 넣어 50 mL로 한다. 이 용액 10 mL에 이동상을 넣어 100 mL로 한 액을 검액으로 한다. 따로 p-히드록시벤조산과 파라옥시벤조산프로필표준품 및 파라옥시벤조산부틸표준품 적당량을 이동상에 녹여 이 용액 1 mL당 p-히드록시벤조산과 파라옥시벤조산프로필 및 파라옥시벤조산부틸을 각각 5.0 μg 을 함유하도록 한 용액을 표준액(1)로 한다. 따로 파라옥시벤조산부틸표준품 50.0 mg을 메탄올 2.5 mL에 녹이고

이동상으로 희석하여 50 mL로 한다. 이 용액 10 mL에 이동상을 넣어 희석하여 100 mL로 한 액을 표준액(2)로 한다. 따로 검액 1 mL를 이동상을 넣어 20 mL로 희석시킨다. 이 액 1 mL를 취해서 이동상에 희석하여 10 mL로 한 액을 표준액(3)으로 한다. 따로 파라옥시벤조산이소부틸 적당량을 이동상에 녹여 이 용액 1.0 mL 당 파라옥시벤조산이소부틸 50 μ g을 함유하도록 한 용액을 표준액(4)로 한다. 따로 표준액(4)를 표준액(2)로 희석한액(1 \rightarrow 100)을 표준액(5)로 한다. 검액, 표준액(2) 10 μ L씩을 가지고 다음조건으로 액체크로마토그래프법에 따라 시험한다

$$\text{파라옥시벤조산부틸의 함량} \\ = P \times (r_U \times C_S) / (r_S \times C_U)$$

P = 파라옥시벤조산부틸 표준품의 명시된 순도

r_U = 검액 중 파라옥시벤조산부틸의 피크면적

C_S = 표준액(2) 중 파라옥시벤조산부틸의 농도

r_S = 표준액(2) 중 파라옥시벤조산부틸의 피크면적

C_U = 검액 중 파라옥시벤조산부틸의 농도

조작조건

검출기 : 자외부흡광광도계 (측정파장 : 272 nm)

컬럼 : 안지름 약 4.6 mm, 길이 약 15 cm인 스테인레스강관에 5 μ m의 액체크로마토그래프용옥타데실릴실리카겔 또는 미세 세라믹 입자를 충전한다.

유량 : 1.3 mL/분

이동상 : 메탄올 · 6.8 g/L 인산이수소칼륨혼합액(1 : 1)

시스템적합성

시스템성능 : 표준액(1)과 표준액(5) 10 μ L씩을 가지고 위의 조건으로 조작할 때 파라옥시벤조산부틸의 유지 시간은 약 22 분이고 *p*-히드록시벤조산과 파라옥시벤조산프로필 및 파라옥시벤조산이소부틸의 상대 유지시간은 각각 0.1, 0.5, 0.9 이다. 표준액(1)에서 파라옥시벤조산프로필과 파라옥시벤조산부틸의 분리도는 2.0 이상이고, 표준액(5)에서 파라옥시벤조산이소부틸과 파라옥시벤조산부틸의 분리도는 1.5 이상이다..

시스템의 재현성 : 표준액(2) 10 μ L씩을 가지고 위의 조건으로 시험을 6 회 반복할 때 상대표준편차는 0.85 % 이하이다.

저장법 (현행과 같음)

현행

파라옥시벤조산에틸 Ethylparaben

(생략)

성상 (생략)

확인시험 (생략)

용점 (생략)

순도시험 1) 용해상태 이 약 1.0 g을 에탄올(95) 10 mL에 녹일 때 액은 맑고 액의 색은 다음 비교액보다 진하지 않다.

◦ 비교액 염화코발트의 색의 비교원액 5.0 mL, 염화제이철의 색의 비교원액 12.0 mL 및 황산구리(II)오산화물의 색의 비교원액 2.0 mL를 취하여 희석시킨 묽은 염산 (1 → 10)을 넣어 1000 mL로 한다.

2) 산 이 약 0.20 g을 에탄올(95) 3 mL에 녹이고 새로 끓여 식힌 물 5 mL 및 브로모크레솔그린·수산화나트륨·에탄올시액 0.1 mL를 넣는다. 용액이 파란색을 나타낼 때까지 0.1 mol/L 수산화나트륨액을 넣을 때, 그 소비량은 0.1 mL 이하이다.

3) 중금속 이 약 1.0 g을 아세트산 25 mL에 녹이고 묽은 아세트산 2 mL 및 물을 넣어 50 mL로 한다. 이것을 검액으로 하여 시험한다. 비교액은 납표준액 2.0 mL에 아세트산 25 mL, 묽은아세트산 2 mL 및 물을 넣어 50 mL로 한다 (20 ppm 이하).

4) 수은 첨가제 (a) 약 1 g을 도자기제 보트에 고르게 펴고, 그 위에 이 약 10 ~ 300 mg을 취한다. 다시 그 위에 첨가제 (a) 약 0.5 g 및 첨가제 (b) 1 g을 차례로 고르게 펴 층을 이루게 한다. 다만, 연소부에 별도의 촉매제가 장착된 자동수은분석기의 경우에는 니켈제 보트에 첨가제를 가해지지 않고 검체만을 취한다. 보트를 연소로 안에 넣고 공기 또는 산소를 0.5 ~ 1 L/분으로 흘려주면서, 약 900 °C로 가열하여 수은을 유출하고 포집관에 포집한다. 포집관을 약 700 °C로 가열하여, 수은 증기를 냉원자흡광분석장치에 보내고 흡광도를 측정하여 A로 한다. 따로, 도자기제 보트에 첨가제만으로 동일하게 흡광도를 측정하여 Ab로 한다. 따로 수은표준용액을 이용하여 동일하게 조작하여 얻어진 흡광도로부터 검량선을 작성하고, A - Ab 값을 검량선에 대입하여 검체 중 수은량을 산출한다 (1.0 ppm 이하).

조작조건

장 치 : 시료의 연소에서 금아말감에 의한 포집, 냉원자흡광도법에 의한 측정까지 자동화된 수은측정장치를 사용한다. 다만, 연소부에 별도의 촉매제가 장착된 수은측정장치를 사용할 수 있다.

◦ 수은표준원액 : 염화수은(II) 0.135 g을 0.001 %

개정안

파라옥시벤조산에틸 Ethylparaben

(현행과 같음)

성상 (현행과 같음)

확인시험 (현행과 같음)

용점 (현행과 같음)

순도시험 1) 용해상태 이 약의 100 mg/mL 에탄올용액을 검액으로 한다. 따로 염화제이철시액 2.4 mL, 염화코발트시액 1.0 mL, 황산구리(II)오산화물 0.4 mL를 넣고 0.3 mol/L 염산을 넣어 10 mL로 한다. 이 액 5 mL를 취하여 0.3 mol/L 염산을 넣어 100 mL로 하고 비교액으로 한다. 흰색을 배경으로 하여 네슬러관의 아래에서 관찰한다. 이 때 검액은 맑고 액의 색은 비교액 또는 에탄올보다 진하지 않다.

2) 산 이 약의 100 mg/mL 에탄올용액 2 mL에 에탄올(95) 3 mL, 새로 끓여 식힌 물 5 mL 및 브로모크레솔그린시액 0.1 mL를 넣고 검액으로 한다. 검액이 파란색을 나타낼 때까지 0.1 mol/L 수산화나트륨액을 넣을 때, 그 소비량은 0.1 mL 이하이다.

3) **유연물질** 이 약 50.0 mg을 메탄올 2.5 mL에 녹이고 이동상을 넣어 50 mL로 한다. 이 용액 10 mL에 이동상을 넣어 100 mL로 한 액을 검액으로 한다. 따로 p-히드록시벤조산과 파라옥시벤조산메틸표준품 및 파라옥시벤조산에틸표준품 적당량을 이동상에 녹여 이 용액 1 mL당 p-히드록시벤조산과 파라옥시벤조산메틸 및 파라옥시벤조산에틸을 각각 5.0 µg을 함유하도록 한 용액을 표준액(1)로 한다. 따로 파라옥시벤조산에틸표준품 50.0 mg을 메탄올 2.5 mL에 녹이고 이동상으로 희석하여 50 mL로 한다. 이 용액 10 mL에 이동상을 넣어 희석하여 100 mL로 한 액을 표준액(2)로 한다. 따로 검액 1 mL에 이동상을 넣어 20 mL로 희석시킨다. 이 액 1 mL를 취해서 이동상에 희석하여 10 mL로 한 액을 표준액(3)으로 한다. 검액, 표준액(3) 10 µL씩을 가지고 다음조건으로 액체 크로마토그래프법에 따라 시험할 때 검액의 크로마토그램에서 p-히드록시벤조산의 피크면적은 표준액(3)의 크로마토그램에서 주피크면적 보다 작고(0.5 % 이하), 검액의 크로마토그램에서 유연물질의 피크면적은 표준액(3)의 크로마토그램에서 주피크면적 보다 작고(0.5 % 이하), 검액에서 전체유연물질의 피크면적은 표준액(3)의 주피크면적의 2배 보다 작다(1.0 %). 다만, 표준액(3)의 주피크 면적의 0.2보다 작은 피크면적은 무시한다(0.1 % 이하).

조작조건

현행

L-시스테인용액에 녹여 1000 mL로 한다. 이 액 1 mL는 염화수은(II) 100 μ g을 함유한다.

◦ 수은표준용액 : 수은표준원액을 0.001% L-시스테인용액으로 희석하여 0 ~ 200 ng/mL로 한다.

◦ 첨가제 : (a) 산화알루미늄 및 (b) 수산화칼슘·탄산나트륨(1 : 1)을 사용할 때 950 $^{\circ}$ C에서 30 분간 활성화 시킨다.

5) **납** 이 약 5.0 g을 정밀히 달아 백금도가니에 취하여 건조하고 탄화시킨 다음 450 ~ 550 $^{\circ}$ C에서 회화한다. 회화가 잘되지 않으면 일단 식힌 다음 이에 회화보조제로서 질산(1 → 2) 또는 50 % 질산마그네슘용액 또는 질산알루미늄·질산칼슘용액(질산알루미늄 40 g 및 질산칼슘 20 g을 물 100 mL에 녹인 액)을 2 ~ 5 mL 가하여 적신 다음 건조하고 회화를 계속한다. 회화가 충분하지 않을 때에는 위의 조작을 1 회 반복하고 필요하면 마지막으로 질산(1 → 2) 2 ~ 5 mL를 가하여 회화한다. 회화가 끝나면 잔류물을 물로 적셔주고 염산 2 ~ 4 mL를 가하여 증발건고시킨 다음 0.5 mol/L 질산을 가하고 가온하여 녹인 다음 불용물이 있으면 여과지로 여과하고 따로 규정이 없는 한, 0.5 mol/L 질산을 가하여 25 mL로 한 액을 검액으로 한다. 따로 납표준액 1.0 mL를 백금도가니에 취하여 이하 검액과 같은 방법으로 조작하여 표준액으로 한다. 검액 및 표준액을 가지고 다음 조건으로 원자흡광광도법에 따라 시험할 때 검액의 흡광도는 표준액의 흡광도 이하이다 (2.0 ppm 이하).

사용기체 : 아세틸렌 또는 수소 - 공기

램프 : 납중공음극램프

파장 : 283.3 nm

6) **비소** 이 약 0.5 g을 달아 제 3 법에 따라 조작하여 시험한다 (4 ppm이하).

7) **유연물질** 이 약 0.10 g을 아세톤 10 mL에 녹여 검액으로 한다. 이 액 0.5 mL를 정확하게 취하여 아세톤을 넣어 정확하게 100 mL로 하여 표준액으로 한다. 이들 액을 가지고 박층크로마토그래프법에 따라 시험한다. 검액 및 표준액 2 μ L씩을 박층크로마토그래프용실리카겔 (형광제 첨가)을 써서 만든 박층판에 점적한다. 다음에 메탄올·물·아세트산(100)혼합액(70 : 30 : 1)을 전개용매로 하여 약 15 cm 전개한 다음 박층판을 바람에 말린다. 이것에 자외선 (주파장 254 nm)을 쬐일 때 검액에서 얻은 주반점 이외 반점은 표준액에서 얻은 반점보다 진하지 않다.

건조감량 0.5 % 이하 (1 g, 실리카겔, 5시간).

강열잔분 0.10 % 이하 (1 g).

정량법 이 약 약 1 g을 정밀하게 달아 1 mol/L 수산

개정안

검출기 : 자외부흡광광도계 (측정파장 : 272 nm)

컬럼 : 안지름 약 4.6 mm, 길이 약 15 cm인 스테인레스강관에 5 μ m의 액체크로마토그래프용옥타데실릴실리카겔 또는 미세 세라믹 입자를 충전한다.

유량 : 1.3 mL/분

이동상 : 메탄올·6.8 g/L 인산이수소칼륨혼합액(13 : 7)

시스템적합성

시스템성능 : 표준액(1) 10 μ L를 가지고 위의 조건으로 조작할 때 파라옥시벤조산에틸의 유지 시간은 약 3.0 분이고 p-히드록시벤조산과 파라옥시벤조산에틸 및 파라옥시벤조산메틸의 상대유지시간은 각각 0.5, 1.0, 0.8 이다. 표준액(1)에서 파라옥시벤조산메틸과 파라옥시벤조산에틸의 분리도는 2.0 이상이다.

강열잔분 0.10 % 이하 (1 g).

정량법 이 약 50.0 mg을 메탄올 2.5 mL에 녹이고 이동상을 넣어 50 mL로 한다. 이 용액 10 mL에 이동상을 넣어 100 mL로 한 액을 검액으로 한다. 따로 p-히드록시벤조산과 파라옥시벤조산메틸표준품 및 파라옥시벤조산에틸표준품 적당량을 이동상에 녹여 이 용액 1 mL당 p-히드록시벤조산과 파라옥시벤조산메틸 및 파라옥시벤조산에틸을 각각 5.0 μ g을 함유하도록 한 용액을 표준액(1)로 한다. 따로 파라옥시벤조산에틸표준품 50.0 mg을 메탄올 2.5 mL에 녹이고 이동상으로 희석하여 50 mL로 한다. 이 용액 10 mL에 이동상을 넣어 희석하여 100 mL로 한 액을 표준액(2)로 한다. 따로 검액 1 mL에 이동상을 넣어 20 mL로 희석시킨다. 이 액 1 mL를 취해서 이동상에 희석하여 10 mL로 한 액을 표준액(3)으로 한다. 검액, 표준액(2) 10 μ L씩을 가지고 다음조건으로 액체크로마토그래프법에 따라 시험한다.

파라옥시벤조산에틸의 함량

$$= P \times (r_U \times C_S) / (r_S \times C_U)$$

P = 파라옥시벤조산에틸표준품의 명시된 순도

r_U = 검액 중 파라옥시벤조산에틸의 피크면적

C_S = 표준액(2) 중 파라옥시벤조산에틸의 농도

r_S = 표준액(2) 중 파라옥시벤조산에틸의 피크면적

C_U = 검액 중 파라옥시벤조산에틸의 농도

조작조건

검출기 : 자외부흡광광도계 (측정파장 : 272 nm)

컬럼 : 안지름 약 4.6 mm, 길이 약 15 cm인 스테인레스강관에 5 μ m의 액체크로마토그래프용옥타데실릴실리카겔 또는 미세 세라믹 입자를 충전한다.

현 행	개 정 안
<p>화나트륨액 20 mL를 정확하게 넣어 약 70 °C에서 1 시간 가열한 다음 곧 얼음물에 식힌다. 이 액을 가지고 과량의 수산화나트륨을 제 2 번곡점까지 0.5 mol/L 황산으로 적정한다 (적정종말점검출법의 전위차적정법). 같은 방법으로 공시험을 한다.</p> <p style="text-align: center;">1 mol/L 수산화나트륨액 1 mL = 166.2 mg C₉H₁₀O₃</p>	<p>유량 : 1.3 mL/분</p> <p>이동상 : 메탄올 · 6.8 g/L 인산이수소칼륨혼합액(13 : 7)</p> <p>시스템적합성</p> <p>시스템성능 : 표준액(1) 10 μL를 가지고 위의 조건으로 조작할 때 파라옥시벤조산에틸의 유지 시간은 약 3.0 분이고 <i>p</i>-히드록시벤조산과 파라옥시벤조산에틸 및 파라옥시벤조산메틸의 상대유지시간은 각각 0.5, 1.0, 0.8 이다. 표준액(1)에서 파라옥시벤조산메틸과 파라옥시벤조산에틸의 분리도는 2.0 이상이다.</p> <p>시스템의 재현성 : 표준액(2) 10 μL씩을 가지고 위의 조건으로 시험을 6 회 반복할 때 상대표준편차는 0.85 % 이하이다.</p>

저 장 법 (생 략)

저 장 법 (현행과 같음)

파라옥시벤조산프로필
Propylparaben

파라옥시벤조산프로필
Propylparaben

(생 략)

(현행과 같음)

성 상 (생 략)

성 상 (현행과 같음)

확인시험 (생 략)

확인시험 (현행과 같음)

응 점 (생 략)

응 점 (현행과 같음)

순도시험 1) 용해상태 이 약 1.0 g을 에탄올(95) 10 mL에 녹일 때 액은 맑고 액의 색은 다음 비교액보다 진하지 않다.

- 비교액 염화코발트의 색의 비교원액 5.0 mL, 염화제이철의 색의 비교원액 12.0 mL 및 황산구리(II)오수화물의 색의 비교원액 2.0 mL를 취하여 희석시킨 묽은 염산 (1 → 10)을 넣어 1000 mL로 한다.

2) 산 이 약 0.20 g을 에탄올(95) 3 mL에 녹이고 새로 끓여 식힌 물 5 mL 및 브로모크레솔그린 · 수산화나트륨 · 에탄올시액 0.1 mL를 넣는다. 용액이 파란색을 나타낼 때까지 0.1 mol/L 수산화나트륨액을 넣을 때, 그 소비량은 0.1 mL 이하이다.

3) 중금속 이 약 1.0 g을 아세트 25 mL에 녹이고 묽은 아세트산 2 mL 및 물을 넣어 50 mL로 한다. 이것을 검액으로 하여 시험한다. 비교액은 납표준액 2.0 mL에 아세트 25 mL, 묽은아세트산 2 mL 및 물을 넣어 50 mL로 한다 (20 ppm 이하).

4) 유연물질 이 약 0.10 g을 아세트 10 mL에 녹여 검액으로 한다. 이 액 0.5 mL를 정확하게 취하여 아세톤을 넣어 정확하게 100 mL로 하여 표준액으로 한다. 이들 액을 가지고 박층크로마토그래프법에 따라 시험한

순도시험 1) 용해상태 이 약의 100 mg/mL 에탄올용액을 검액으로 한다. 따로 염화제이철시액 2.4 mL, 염화코발트시액 1.0 mL, 황산구리(II)오수화물 0.4 mL를 넣고 0.3 mol/L 염산을 넣어 10 mL로 한다. 이 액 5 mL를 취하여 0.3 mol/L 염산을 넣어 100 mL로하고 비교액으로 한다. 흰색을 배경으로 하여 네슬러관의 아래에서 관찰한다. 이 때 검액은 맑고 액의 색은 비교액 또는 에탄올보다 진하지 않다.

2) 산 이 약의 100 mg/mL 에탄올용액 2 mL에 에탄올 (95) 3 mL, 새로 끓여 식힌 물 5 mL 및 브로모크레솔그린시액 0.1 mL를 넣고 검액으로 한다. 검액이 파란색을 나타낼 때까지 0.1 mol/L 수산화나트륨액을 넣을 때, 그 소비량은 0.1 mL 이하이다.

3) 유연물질 이 약 50.0 mg을 메탄올 2.5 mL에 녹이고 이동상을 넣어 50 mL로 한다. 이 용액 10 mL에 이동상을 넣어 100 mL로 한 액을 검액으로 한다. 따로 *p*-히드록시벤조산과 파라옥시벤조산에틸표준품 및 파라옥시벤조산프로필표준품 적당량을 이동상에 녹여 이 용액 1 mL당 *p*-히드록시벤조산과 파라옥시벤조산에틸 및 파라옥시벤조산프로필을 각각 5.0 μg을 함유하도록 한 용액을 표준액(1)로 한다. 따로 파

현행

다. 검액 및 표준액 2 μL 씩을 박층크로마토그래프용실리카겔 (형광제 첨가)을 써서 만든 박층판에 점적한다. 다음에 메탄올·물·아세트산(100)혼합액(70 : 30 : 1)을 전개용매로 하여 약 15 cm 전개한 다음 박층판을 바람에 말린다. 이것에 자외선 (주파장 254 nm)을 쬐일 때 검액에서 얻은 주반점 이외 반점은 표준액에서 얻은 반점보다 진하지 않다.

강열잔분 0.10 % 이하 (1 g).

정량법 이 약 약 1 g을 정밀하게 달아 1 mol/L 수산화나트륨액 20 mL를 정확하게 넣어 약 70 °C에서 1 시간 가열한 다음 곧 얼음물에 식힌다. 이 액을 가지고 과량의 수산화나트륨을 제 2 번곡점까지 0.5 mol/L 황산으로 적정한다 (적정종말점검출법의 전위차적정법). 같은 방법으로 공시험을 한다.

1 mol/L 수산화나트륨액 1 mL = 180.2 mg $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_3$

저장법 (생략)

개정안

라옥시벤조산프로필표준품 50.0 mg을 메탄올 2.5 mL에 녹이고 이동상으로 희석하여 50 mL로 한다. 이 용액 10 mL에 이동상을 넣어 희석하여 100 mL로 한 액을 표준액(2)로 한다. 따로 검액 1 mL에 이동상을 넣어 20 mL로 희석시킨다. 이 액 1 mL를 취해서 이동상에 희석하여 10 mL로 한 액을 표준액(3)으로 한다. 검액, 표준액(3) 10 μL 씩을 가지고 다음조건으로 액체크로마토그래프법에 따라 시험할 때 검액의 크로마토그램에서 p-히드록시벤조산의 피크면적은 표준액(3)의 크로마토그램에서 주피크면적 보다 작고 (0.5 % 이하), 검액의 크로마토그램에서 유연물질의 피크면적은 표준액(3)의 크로마토그램에서 주피크면적 보다 작고(0.5 % 이하), 검액에서 전체유연물질의 피크면적은 표준액(3)의 주피크면적의 2배 보다 작다 (1.0 %). 다만, 표준액(3)의 주피크 면적의 0.2보다 작은 피크면적은 무시한다(0.1 % 이하).

조작조건

검출기 : 자외부흡광광도계 (측정파장 : 272 nm)

컬럼 : 안지름 약 4.6 mm, 길이 약 15 cm인 스테인레스강관에 5 μm 의 액체크로마토그래프용옥타데실실릴리카겔 또는 미세 세라믹 입자를 충전한다.

유량 : 1.3 mL/분

이동상 : 메탄올·6.8 g/L 인산이수소칼륨혼합액(13 : 7) 시스템적합성

시스템성능 : 표준액(1) 10 μL 를 가지고 위의 조건으로 조작할 때 파라옥시벤조산에틸의 유지 시간은 약 4.5 분이고 p-히드록시벤조산과 파라옥시벤조산에틸의 상대유지시간은 각각 0.3, 0.7 이다. 표준액(1)에서 파라옥시벤조산에틸과 파라옥시벤조산프로필의 분리도는 3.0 이상이다.

강열잔분 0.10 % 이하 (1 g).

정량법 이 약 50.0 mg을 메탄올 2.5 mL에 녹이고 이동상을 넣어 50 mL로 한다. 이 용액 10 mL에 이동상을 넣어 100 mL로 한 액을 검액으로 한다. 따로 p-히드록시벤조산과 파라옥시벤조산에틸표준품 및 파라옥시벤조산프로필표준품 적당량을 이동상에 녹여 이 용액 1 mL당 p-히드록시벤조산과 파라옥시벤조산에틸 및 파라옥시벤조산프로필을 각각 5.0 μg 을 함유하도록 한 용액을 표준액(1)로 한다. 따로 파라옥시벤조산프로필표준품 50.0 mg을 메탄올 2.5 mL에 녹이고 이동상으로 희석하여 50 mL로 한다. 이 용액 10 mL에 이동상을 넣어 희석하여 100 mL로 한 액을 표준액(2)로 한다. 따로 검액 1 mL에 이동상을 넣어 20 mL로 희석시킨다. 이 액 1 mL를 취해서 이동상에 희석하여 10 mL로 한 액을 표준액(3)으로 한다. 검

액, 표준액(2) 10 μL씩을 가지고 다음조건으로 액체 크로마토그래프법에 따라 시험한다.

$$\begin{aligned} & \text{파라옥시벤조산프로필의 함량} \\ & = P \times (r_U \times C_S) / (r_S \times C_U) \end{aligned}$$

P = 파라옥시벤조산프로필표준품의 명시된 순도

r_U = 검액 중 파라옥시벤조산프로필의 피크면적

C_S = 표준액(2) 중 파라옥시벤조산프로필의 농도

r_S = 표준액(2) 중 파라옥시벤조산프로필의 피크면적

C_U = 검액 중 파라옥시벤조산프로필의 농도

조작조건

검출기 : 자외부흡광광도계 (측정파장 : 272 nm)

컬럼 : 안지름 약 4.6 mm, 길이 약 15 cm인 스테인레스

강관에 5 μm의 액체크로마토그래프용옥타데실실릴 실리카겔 또는 미세 세라믹 입자를 충전한다.

유량 : 1.3 mL/분

이동상 : 메탄올 · 6.8 g/L 인산이수소칼륨혼합액 (13 : 7)

시스템적합성

시스템성능 : 표준액(1) 10 μL를 가지고 위의 조건으로 조작할 때 파라옥시벤조산에틸의 유지 시간은 약 4.5 분이고 p-히드록시벤조산과 파라옥시벤조산에틸의 상대유지시간은 각각 0.3, 0.7 이다.

시스템의 재현성 : 표준액(2) 10 μL씩을 가지고 위의 조건으로 시험을 6 회 반복할 때 상대표준편차는 0.85 % 이하이다.

저장법 (현행과 같음)

유산균제제 품질확보를 위한 규격설정 가이드라인

유산균 제제에서 균종의 확인 및 동정은 제제의 품질 및 유효성 확보에 매우 중요한 요소이나, 최근까지 주로 형태학적 및 생화학적 확인시험법에 한정하고 있다. 따라서 유산균 원료 및 제제에서 균 특이적 시험법으로 정확한 균종을 확인하고 현대과학기술에 적합한 시험법 설정 및 관리 요구에 따라 붙임과 같이 가이드라인을 마련하였다.

이 가이드라인에서는 유산균의 확인시험 및 유산균의 동정법을 현대화하기 위하여 유전자 분석법을 도입하고, 유산균의 배양 시 사용하는 배지의 종류를 단순화 하는 등 시험법을 정비하였다. 또한, 주요 유산균종에 대한 유전자 분석 결과, 염기서열 및 형태학적 시험 결과 등 정보를 제공함으로써 합리적이고 과학적인 기준규격 설정 및 심사에 도움을 주고자 한다.

1. 서론

이 가이드라인은 유산균 원료 및 제제의 품질확보를 위하여 기준 규격 설정에 관한 구체적인 방법을 제시하고, 균 특이적 확인시험법 설정 등 유산균 원료 및 제제의 기준 규격을 현대화함으로써 우수한 의약품 생산에 기여하기 위함을 목적으로 한다.

1. 배경

유산균의 확인 및 동정은 유산균 제제의 품질 및 유효성 확보에 매우 중요한 요소이다. 그러나, 최근까지 유산균 원료 및 제제의 확인시험은 주로 형태학적 및 생화학적 시험법에 한정하고 있어 정확한 균주의 확인 및 동정에 어려움이 있었다. 따라서 균 특이적 시험법으로 유산균 원료 및 제제의 정확한 균종을 확인하고, 현대과학기술에 적합한 시험법의 설정 및 관리가 요구되었다.

이 가이드라인에서는 유산균 원료 및 제제에서 유전자분석법에 의한 확인시험법을 설정하고, 여러 종류의 유산균에 공통적으로 적용할 수 있는

확인 및 정량법을 제시하여 정확한 균종 확인 및 합리적 기준규격 설정을 지원하고자 한다. 또한 시험의 이해를 돕고자 의약품으로 많이 사용되는 대표적 유산균 5종에 대하여 형태학적 확인 및 유전자분석 결과 예시를 부록에 제공하고 있다. 유산균 확인 및 정량은 이 가이드라인에서 제시하는 시험법에 한정하지는 않으며 균 특이적이고 과학적인 다른 시험법을 사용할 수 있다.

2. 적용범위

이 가이드라인은 의약품으로 사용되는 유산균 원료 및 제제를 대상으로 한다. 이 가이드라인에서 유산균이라 함은 탄수화물을 이용하여 젖산 등을 생산하고 용혈성이 없는 유익한 미생물을 말한다. 이 가이드라인에서 제시하는 기준 및 시험방법은 예시된 대표적 유산균 외에 개발하고자 하는 다른 유산균 원료 및 제제에도 적용할 수 있다.

3. 용어정의

시드로트(seed lot) 단일 배양에서 얻은 유산균

등의 균일한 부유액을 소분하고 그 유전적 성질을 충분히 안정하게 하는 조건으로 보존된 것

마스터시드로트 (master seed lot) 균일성 및 안정성을 보장하고 오염을 방지하기 위한 방법으로 단일 벌크에서 분리된 균주의 로트. 액체 형태의 마스터시드로트는 일반적으로 -70 °C 이하에서 보관하며 동결 건조 마스터시드로트는 안정성이 보장되는 특정 온도에서 보관한다.

시드로트배양관리수법 (seed lot system) 보존 균주의 계대수를 관리하기 위한 시스템

II. 일반사항

1. 기본조작

유산균 생균의 시험은 검체가 외부로부터의 미생물오염을 방지할 수 있도록 설계된 조건에서 수행한다. 오염을 방지하기 위한 예방조치는 시험에서 검출하고자 하는 유산균에 대해 영향을 주어서는 안된다. 시험에 영향을 줄 수 있는 첨가제 등의 영향을 최소화하기 위하여 불활성화제를 쓸 때는 유산균에 대한 독성이 없으며 또한 사용하는 불활성화제와 상호작용이 없음을 확인한다.

2. 공통준비사항

가. 배지 종류

유산균의 확인시험 및 정량법에 사용되는 배지의 종류는 아래와 같으며, 유산균의 특성에 따라 아래에 제시된 배지 외에 다른 적합한 배지를 선정하여 시험할 수 있다.

MRS (de Man, Rogosa and Sharpe) 한천배지

프로테오스펩톤	10.0 g
육엑스	10.0 g
효모엑스	5.0 g
포도당	20.0 g
폴리옥시에틸렌소르비탄모노올레이트	1.0 g
시트르산암모늄	2.0 g
아세트산나트륨	5.0 g
황산마그네슘	0.1 g
황산망간	0.05 g
인산일수소칼륨	2.0 g

이상을 달아 정제수를 넣어 1000 mL로 하고 pH 6.2 가 되도록 조정하고 121 °C에서 15 ~ 20 분간 고압증기 멸균을 한다.

BHI(Brain Heart Infusion Agar) 배지

카제인제 펩톤	16.0 g
한천	13.5 g
Brain heart, solid from infusion	8.0 g
Peptic digest of animal tissue	5.0 g
염화나트륨	5.0 g
포도당	2.0 g
인산일수소나트륨	2.5 g

이상을 달아 정제수를 넣어 1000 mL로 하고 pH 7.2 ~ 7.6 이 되도록 조정하고 121 °C에서 15 ~ 20 분간 고압증기 멸균을 한다.

브로모크레솔퍼플 (BCP) 한천배지

효모엑스	5.0 g	포도당	10.0 g
펩톤	5.0 g	한천	15.0 g

이상을 달아 정제수를 넣어 1000 mL로 하고 pH 6.8 ~ 7.0 이 되도록 조정하고 다음 브로모크레솔퍼플 60 mg을 넣어 혼합하고 121 °C에서 15 ~ 20 분간 고압증기 멸균을 한다.

효모엑스	5.0 g	염화나트륨	0.01 g
펩톤	5.0 g	황산망간	0.01 g
포도당	2.0 g	황산제일철	0.001 g
인산이수소칼륨	0.5 g	황산구리	0.001 g
인산일수소칼륨	0.5 g	황산코발트	0.001 g
황산마그네슘	0.01 g	황산아염	0.001 g

PGY (Peptone-Glucose-Yeast extract) 액체배지

이상을 달아 정제수를 넣어 1000 mL로 하고 3 mol/L 수산화나트륨용액으로 pH 6.8 가 되도록 조정한다. 다음 121 °C에서 15 ~ 20 분간 고압증기 멸균한다.

나. 배지성능, 측정법의 적합성, 음성대조

(1) **유산균의 조제** 유산균은 표준화된 안정한 현탁액을 사용하거나 시험에 적합한 방법으로 조제한다. 시험에 쓰는 유산균은 최초의 마스터시드로트 (master seed lot)로부터 계대수 5회를 넘지 않도록 시드로트배양관리수법 (seed lot system)으로 관리한다.

(2) **배지성능** 시판배지는 배치마다 시험한다. 건조분말 배지 또는 기술한 각 성분을 써서 조제한 배지는 조제한 배치마다 시험한다. 유산균의 소량 (10² CFU 이하)을 시험에 사용할 배지의 평판에 접종한다. 균주마다 별개로 액체배지 또는 한천평판 배지를 써서 적합한 조건으로 각각 배양한다. 한천배지에서는 접종균의 출현집락수가 표준화된 균액의 측정값의 1/2 ~ 2배 이내 이어야 한다. 신선한 배양균을 써서 시험하는 경우에는 유효성이 확인된 배지 배치에서 이전에 얻은 증식과 동등한 증식이 인정되어야 한다. 액체배지에서도 유효성이 확인된 배지 배치로 미리 시험하여 얻은 증식과 동등한 증식이 인정되어야 한다.

(3) **측정법의 적합성** 검체 존재 하의 설정한 시

험법에 대한 유산균 검출능력을 확인한다. 그리고 시험결과에 영향을 주는 시험법의 변경이나 검체의 처방변경이 있는 경우에는 다시 적합성을 확인한다.

(4) **음성대조** 시험조건을 확인하기 위해 검액 대신 사용한 희석액을 써서 음성대조시험을 한다. 미생물이 증식해서는 안 된다. 음성대조는 검체를 이용한 시험 시에도 실시한다.

III. 유산균 원료의 기준 및 시험방법

유산균 원료의 확인시험 (형태학적 확인, 생화학적 반응, 16S rDNA의 확인) 및 정량법은 다음의 제시된 시험방법에 따라 설정한다. 다만, 타당성이 입증된 경우 미설정 할 수 있다. 또한, 제시된 확인시험 외에 균 특성에 따른 확인시험(항생제 내성, 카탈라제시험 등)을 설정할 수 있다.

확인시험 및 정량법 외 기준 및 시험방법은 '의약품의 품목허가·신고·심사 규정' (식약처고시) 제31조, 제32조, 제33조 및 [별표 10]을 따라 품목의 특성을 고려하여 설정하되, 유산균의 기원 및 제조방법을 기재하고, 성장, 순도시험, 건조감량, 기타시험 (원료의 입자도 시험 등 필요한 항목), 표준균주 및 시약□시액 등 품목의 특성에 따라 필요한 시험항목을 설정하여 작성한다.

1. 확인시험¹⁾

가. 그람염색

이 약을 슬라이드글라스에 고정시켜 건조시키고 크리스탈 바이올렛시액으로 염색시킨 뒤 루골액으로 착색하고 에탄올을 이용하여 탈색시키고 세척 후 사프라닌으로 염색하고 건조하여 현미경으

1) 유산균 특성에 따라 필요한 경우 적합한 배양조건으로 배양 후 얻은 집락으로 다음의 확인시험을 수행할 수 있다.

로 관찰할 때 그람양성균은 보라색을 나타낸다.

나. 포자형성

이 약을 II. 일반사항 중 2. 공통준비사항 가. 배지종류에 따라 선정된 배지에 2 일간 배양한 다음 배양액을 물러 염색법을 이용하여 확인할 때 포자는 적색으로 염색된다.

- 물러 (Moeller) 염색법

5 % 삼산화크롬시액으로 3 ~ 5 분간 처리하여 포자막의 지방을 충분히 제거한 다음 물로 씻고, 페놀 폭신(fuchsin) 용액으로 가온 염색한다. 5 분 후에 물로 잘 씻고, 에탄올로 빨간색의 흔적이 완전히 없어질 때까지 탈색하고, 로플러 (Löffler)의 메틸렌블루로 1 ~ 2 분간 염색하고, 물로 씻고, 건조하여 현미경으로 관찰한다.

다. 편모의 유무

이 약을 II. 일반사항 중 2. 공통준비사항 가. 배지종류에 따라 선정된 배지에 2 일간 배양한 다음 배양액을 슬라이드글라스 위에 고정시키고 커버글라스를 덮고 슬라이드글라스와 커버글라스 틈 사이로 레이프슨염색시액으로 편모를 염색하여 광학현미경으로 관찰한다. 편모는 흑색으로 염색된다.

라. 락트산 생산

이 약을 브로모크레솔퍼플 한천 배지에 접종하고 1 ~ 2 일간 배양하여 락트산의 생산을 확인한다. 황색을 나타내면 양성이다.

마. 당이용능

이 약에 II. 일반사항 중 2. 공통준비사항 가. 배지종류에 따라 선정된 배지에서 24 시간동안 37 °C에서 배양한 균체를 다음의 20 여 가지 이상의 당을 첨가한 PGY 배지에 접종하고 24시간 및 48시간 배양하고 각 시점에서 당이용성을 확인한다. 또는 시판 당이용성 키트를 이용할 수 있다. 당이용능에 의한 확인시험은 16S rDNA의 확인

을 수행하는 경우에는 생략할 수 있다.

당 종류 : 글루코오스, 갈락토오스, 락토오스, 프룩토오스, 만노오스, 말토오스, 트레할로오스, 아미그달린, 셀로비오스, 셀리신, 수크로오스, 멜리비오스, 라피노오스, 글리코젠, 아도니톨, 에스쿨린, 아라비노스, 돌시톨, 에리트리톨, 글리세롤, 이노시톨, 이눌린, 만니톨, 멜레지토오스, 람노오스, 소르비톨, 소르보오스, 전분, 자일로스, 젤라틴, 리보오스, 글루코네이트

바. 16S rDNA의 확인

유산균 원료는 (1) 16s rDNA 염기순서 확인방법을 적용하는 것을 원칙으로 하고, 추가로 (2) 프라이머를 이용한 방법을 설정할 수 있다.

(1) 16S rDNA 염기순서 확인방법 (상동성 분석)

이 약으로 부터 DNA를 추출하고 (필요시 배양 후 추출한다.) 이를 universal primer (예, 27F- AGA GTT TGA TCM TGG CTC AG, 1392R - ACG GGC GGT GTG TRC, 1492R - TAC GGY TAC CTT GTT ACG ACT T) 로 16S rDNA 염기순서를 분석한다. 표준균주의 16S rDNA 염기순서와 상동성을 비교할 때 판정 기준은 98%이상으로 한다. 필요시 표준균주의 16S rDNA 염기순서 선정사유를 제출한다.

(2) 프라이머를 이용한 방법 (bp 크기분석)

시험하고자 하는 유산균의 프라이머 (표1. 참조) 를 이용하여 PCR을 하고 전기영동하여 그 크기를 분석한다.

2. 정량법

가. 생균의 정량법

이 약 약 1 g을 정밀하게 달아 생리식염주사액 90 mL를 넣어 잘 흔들어 섞은 다음 100 mL로

한다. 이 액 1.0 mL를 취하여 생리식염주사액으로 100 mL로 하여 검액으로 한다. 배양시 집락수의 계수가 가능하도록 희석배수를 조정할 수 있다. II. 일반사항 중 2. 공통준비사항 가. 배지 종류에 따라 배지를 선정하고 검액 0.1 mL씩을 배지가 있는 멸균페트리접시 3 개에 각각 이식하고 시험균의 특성을 고려하여 적절한 배양조건을 설정하여 배양한 다음 집락수를 세어 평균값으로 하고 희석배수를 계산하여 검체 1 그램 당 균수를 구한다.

나. 사균의 정량법

이 약 약 1 g을 정밀하게 달아 시트르산수화물 □ 펩톤용액을 넣어 천천히 교반하고 100 mL로 하여 검액으로 한다. 계수가 가능한 농도까지 적절히 희석할 수 있다. 따로 미리 에탄올로 깨끗이 씻어 말린 세균수측정용셀 및 커버글라스를 완전히 밀착시킨 다음 검액을 모세관 피펫을 사용하여 세균수 측정용셀에 모세관현상을 이용하여 주입하고, 5 ~ 10 분간 방치한 다음 현미경으로 사균체를 관찰하여 표 2. 세균수측정용셀 (Haemocytometer)을 가지고 대구획 6개 (소구획으로 96개) 중 소구획상의 평균 균 수(n)를 산출한다.

$$1 \text{ g 중 균 수} = \frac{n}{\text{소구획당용량}} \times \text{희석배수}$$

표 2. 세균수측정용셀의 규격

안높이	0.04mm
대구획수	16개
대구획당 소구획수	16개
수고획당 면적	0.0025 mm ² 0.0001 mm ³
소구획당 용량	세균수측정용셀의 규격에 따라 부피를 환산하여 계산할 수 있다.

IV. 유산균 제제의 기준 및 시험방법

유산균 제제의 확인시험 (형태학적 확인, 생화학적 반응, 16S rDNA의 확인) 및 함량시험법은 다음의 제시된 시험방법에 따라 설정한다. 다만, 타당성이 입증된 경우 미설정 할 수 있다. 또한, 제시된 확인시험 외에 균 특성에 따른 확인시험 (항생제 내성, 카탈라제시험 등)을 설정할 수 있다.

확인시험 및 함량시험법 외의 기준 및 시험방법은 '의약품의 품목허가·신고·심사 규정' (식약

표 1. 유산균 확인 PCR 프라이머

	Primer	
	forward	reverse
락토바실러스 아시도필루스 Lactobacillus acidophilus	5' -GATCGCATGATCAGCTTATA-3'	5' -AGTCTCTCAACTCGGCTATG-3'
엔테로코쿠스 페칼리스 Enterococcus faecalis	5' -TGCATTAGCTAGTTGGTG-3'	5' -AGTTACTAACGTCCTTGTTTC-3'
엔테로코쿠스 페슘 Enterococcus faecium	5' -TGCTCCACCGGAAAAAGA-3'	5' -TTAAGAAACCGCCTGCGC-3'
바실루스 코아쿨렌스 Bacillus coagulans	5' -GCGGCTCTCTGGTCTGTAAC-3'	5' -CCTTTGAGTTTCAGCCTTGC-3'
비피도박테리움 비피덤 Bifidobacterium bifidum	5' -GTCAGGTGGGTGTCCCGCGT-3'	5' -ATGCCGACGATCTCGACCGG-3'

처고시) 제31조, 제32조, 제34조, [별표 10] 및 [별표 13]을 따라 품목의 특성을 고려하여 설정하되, 성장, 제제학적 시험, 순도시험(대장균²⁾) 등 품목의 특성에 따라 필요한 시험항목을 설정하여 작성한다.

1. 확인시험³⁾

가. 그람염색

이 약을 슬라이드글라스에 고정시켜 건조시키고 크리스탈 바이올렛시액으로 염색시킨 뒤 루골액으로 착색하고 에탄올을 이용하여 탈색시키고 세척 후 사프라닌으로 염색하고 건조하여 현미경으로 관찰할 때 그람양성균은 보라색을 나타낸다.

나. 포자형성

이 약을 II. 일반사항 중 2. 공통준비사항 가. 배지종류에 따라 선정된 배지에 2일간 배양한 다음 배양액을 물러 염색법을 이용하여 확인할 때 포자는 적색으로 염색된다.

◦ 물러 (Moeller) 염색법

5 % 삼산화크롬시액으로 3 ~ 5 분간 처리하여 포자막의 지방을 충분히 제거한 다음 물로 씻고, 페놀 폭신(fuchsin) 용액으로 가온 염색한다. 5 분 후에 물로 잘 씻고, 에탄올로 빨간색의 흔적이 완전히 없어질 때까지 탈색하고, 로플러 (Löffler)의 메틸렌블루로 1 ~ 2 분간 염색하고, 물로 씻고, 건조하여 현미경으로 관찰한다.

다. 편모의 유무

이 약을 II. 일반사항 중 2. 공통준비사항 가. 배지종류에 따라 선정된 배지에 2일간 배양한 다

음 배양액을 슬라이드글라스 위에 고정시키고 커버글라스를 덮고 슬라이드글라스와 커버글라스 틈 사이로 레이프슨염색시액으로 편모를 염색하여 광학현미경으로 관찰한다. 편모는 흑색으로 염색된다.

라. 락트산 생산

이 약을 브로모크레솔퍼플 한천 배지에 접종하고 1 ~ 2 일간 배양하여 락트산의 생산을 확인한다. 황색을 나타내면 양성이다.

마. 당이용능

이 약에 II. 일반사항 중 2. 공통준비사항 가. 배지종류에 따라 선정된 배지에서 24 시간동안 37 °C에서 배양한 균체를 다음의 20 여 가지 이상의 당을 첨가한 PGY 배지에 접종하고 24시간 및 48시간 배양하고 각 시점에서 당이용성을 확인한다. 또는 시판 당이용성 키트를 이용할 수 있다. 당이용능에 의한 확인시험은 16S rDNA의 확인을 수행하는 경우에는 생략할 수 있다.

당 종류 : 글루코오스, 갈락토오스, 락토오스, 프룩토오스, 만노오스, 말토오스, 트레할로오스, 아미그달린, 셀로비오스, 셀리신, 수크로오스, 멜리비오스, 라피노오스, 글리코젠, 아도니톨, 에스쿨린, 아라비노스, 들시톨, 에리트리톨, 글리세롤, 이노시톨, 이눌린, 만니톨, 멜레지토오스, 램노오스, 소르비톨, 소르보오스, 전분, 자일로스, 젤라틴, 리보오스, 글루코네이트

바. 16S rDNA의 확인

유산균 제제는 다음 (1)과 (2) 중 적합한 시험법을 한 가지 이상 수행한다.

(1) 프라이머를 이용한 방법 (bp 크기분석)

시험하고자 하는 유산균의 프라이머 (표1. 참조)를 이용하여 PCR을 하고 전기영동 하여 그 크기를 분석한다.

2) 대장균 시험을 설정할 경우 대한민국약전 일반시험법 미생물학도시험법에 따라 배지는 EMB (eosin methylene blue) 배지를 사용하여 시험하고 기준은 불검출이어야 한다.

3) 유산균의 특성에 따라 필요한 경우 적합한 배양조건으로 배양 후 얻은 집락으로 다음의 확인시험을 수행할 수 있다.

(2) 16S rDNA 염기순서 확인방법 (상동성 분석)

이 약으로 부터 DNA를 추출하고 (필요시 배양 후 추출한다.) 이를 universal primer (27F-AGA GTT TGA TCM TGG CTC AG, 1392R-ACG GGC GGT GTG TRC, 1492R - TAC GGY TAC CTT GTT ACG ACT T)로 16S rDNA 염기순서를 분석한다. 표준균주의 16S rDNA 염기순서와 상동성을 비교할 때 판정기준은 98%이상으로 한다. 필요시 표준균주의 16S rDNA 염기순서 선정사유를 제출한다.

2. 함량시험

가. 생균의 함량시험

이 약 약 1 g을 정밀하게 달아 생리식염주사액 90 mL를 넣어 잘 흔들어 섞은 다음 100 mL로 한다. 이 액 1.0 mL를 취하여 생리식염주사액으로 100 mL로 하여 검액으로 한다. 배양시 집락수의 계수가 가능하도록 희석배수를 조정할 수 있다. II. 일반사항 중 2. 공통준비사항 가. 배지 종류에 따라 배지를 선정하고 검액 0.1 mL씩을 배지가 있는 멸균페트리접시 3 개에 각각 이식하고 시험균의 특성을 고려하여 적절한 배양조건을 설정하여 배양한 다음 집락수를 세어 평균값으로 하고 희석배수를 계산하여 검체 1 그램 당 균수를 구한다.

나. 사균의 함량시험

이 약 약 1 g을 정밀하게 달아 시트르산수화물 □펩톤용액을 넣어 천천히 교반하고 100 mL로 하여 검액으로 한다. 계수가 가능한 농도까지 적절히 희석할 수 있다. 따로 미리 에탄올로 깨끗이 씻어 말린 세균수측정용셀 및 커버글라스를 완전히 밀착시킨 다음 검액을 모세관 피펫을 사용하여 세균수 측정용셀에 모세관현상을 이용하여 주입하고, 5 ~ 10 분간 방치한 다음 현미경으로 사

균체를 관찰하여 표 2. 세균수측정용셀 (Haemocytometer)를 가지고 대구획 6개 (소구획으로 96개) 중 소구획상의 평균 균 수(n)를 산출한다.

$$1 \text{ g 중 균 수} = \frac{n}{\text{소구획당용량}} \times \text{희석배수}$$

V. 시약 시액

레이프슨염색시액 (Leifson stain solution) 염화나트륨 1.5g을 물 100mL에 녹여 시약 A로 한다. 탄닌산 3.0 g을 물 100 mL에 녹여 시약 B로 한다. 푹신 1.2 g을 95 % 에탄올 100mL에 녹여 시약 C로 한다. 시약 A와 시약 B를 1 ; 1로 혼합하고 그 혼합액과 시약 C를 2 : 1로 혼합한다.

로플러(Loffler)의 메틸렌블루 메틸렌블루(90%) 0.3 g이 용해된 에탄올(95%) 30 mL과 0.01 %수산화칼륨 100 mL을 혼합한다.

루골액 (Lugol's iodine solution) 요오드화칼륨 2g을 생리식염주사액 5 mL에 녹인 다음, 요오드 1g을 넣어 녹이고 생리식염주사액을 넣어 300 mL로 한다. 차광하여 저장한다.

사프라닌 C₂₀H₁₉CIN₄

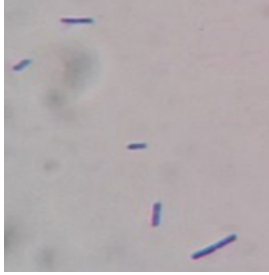
시트르산수화물 □펩톤용액 : 펩톤 1g, 염화나트륨 8.5g 및 시트르산나트륨 20 mg을 달아 증류수에 넣어 녹여 1000 mL로 한다.

「대한민국약전」 및 공정서에 수재되지 아니한 시약□시액을 사용하는 경우는 조제법을 상세하게 기재한다.

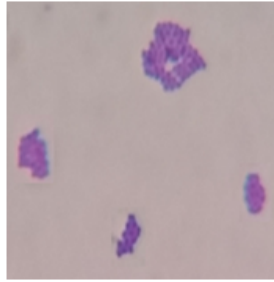
VI. 참고사항

1. 대표적 유산균의 형태학적 시험 예시

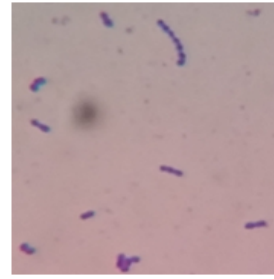
가. 단순염색



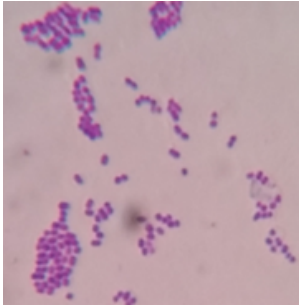
락토바실러스 아시도필루스



엔테로코쿠스 페칼리스



엔테로코쿠스 페슈

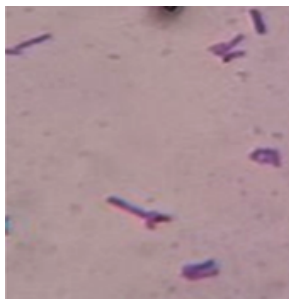


바실러스 코아굴런스



비피도박테리움 비피덤

나. 그람염색



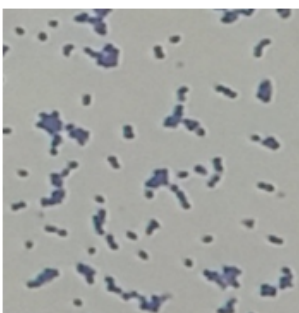
락토바실러스 아시도필루스



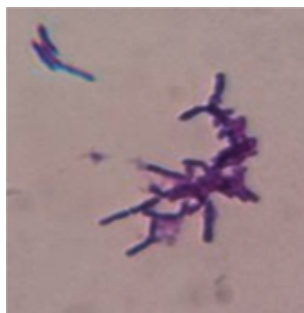
엔테로코쿠스 페칼리스



엔테로코쿠스 페슈

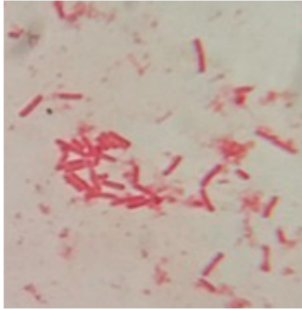


바실러스 코아굴런스



비피도박테리움 비피덤

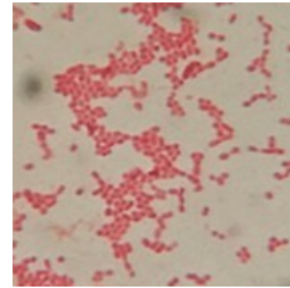
다. 포자염색



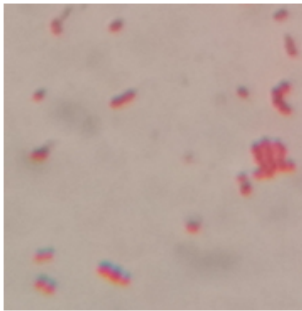
락토바실러스 아시도필루스



엔테로코쿠스 페칼리스



엔테로코쿠스 페슘



바실러스 코아쿨런스

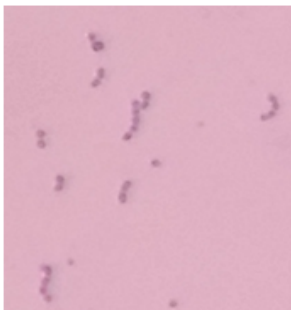


비피도박테리움 비피덤

라. 편모염색



락토바실러스 아시도필루스



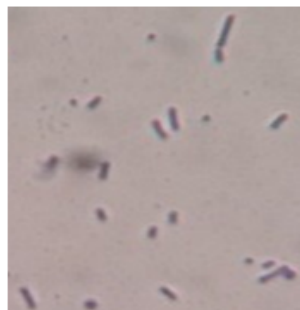
엔테로코쿠스 페칼리스



엔테로코쿠스 페슘



바실러스 코아쿨런스



비피도박테리움 비피덤

2. 대표적 유산균의 유전자분석 시험 예시

가. 16S DNA의 염기크기 분석 조건

락토바실러스 아시도필러스	175 bp	Primer		
		forward	reverse	
		5' -GGAGGTTTCCGCCTC-3'	5' -GGATTGCACTAGATG-3'	
	reaction mixture for PCR (total 25 μ L)			
	Taq Polymerase		0.125 μ L	
	10X Ex Taq Buffer		2.5 μ L	
	dNTP Mixture		2 μ L	
	Template		100 ng	
	Primer1		0.4 μ M	
	Primer2		0.4 μ M	
	Sterilized distilled water		up to 25 μ L	
	PCR conditions			
	98 $^{\circ}$ C	10 sec	30 ~ 40 cycles	
	48 $^{\circ}$ C	30 sec		
72 $^{\circ}$ C	30 sec			

엔테로코쿠스 페칼리스	253 bp	Primer		
		forward	reverse	
		5' -CACTCTAGAGATAGAG-3'	5' -CAACTCGTTGTACTION-3'	
	reaction mixture for PCR (total 25 μ L)			
	Taq Polymerase		0.125 μ L	
	10X Ex Taq Buffer		2.5 μ L	
	dNTP Mixture		2 μ L	
	Template		100 ng	
	Primer1		0.4 μ M	
	Primer2		0.4 μ M	
	Sterilized distilled water		up to 25 μ L	
	PCR conditions			
	98 $^{\circ}$ C	10 sec	30 ~ 40 cycles	
	48 $^{\circ}$ C	30 sec		
72 $^{\circ}$ C	30 sec			

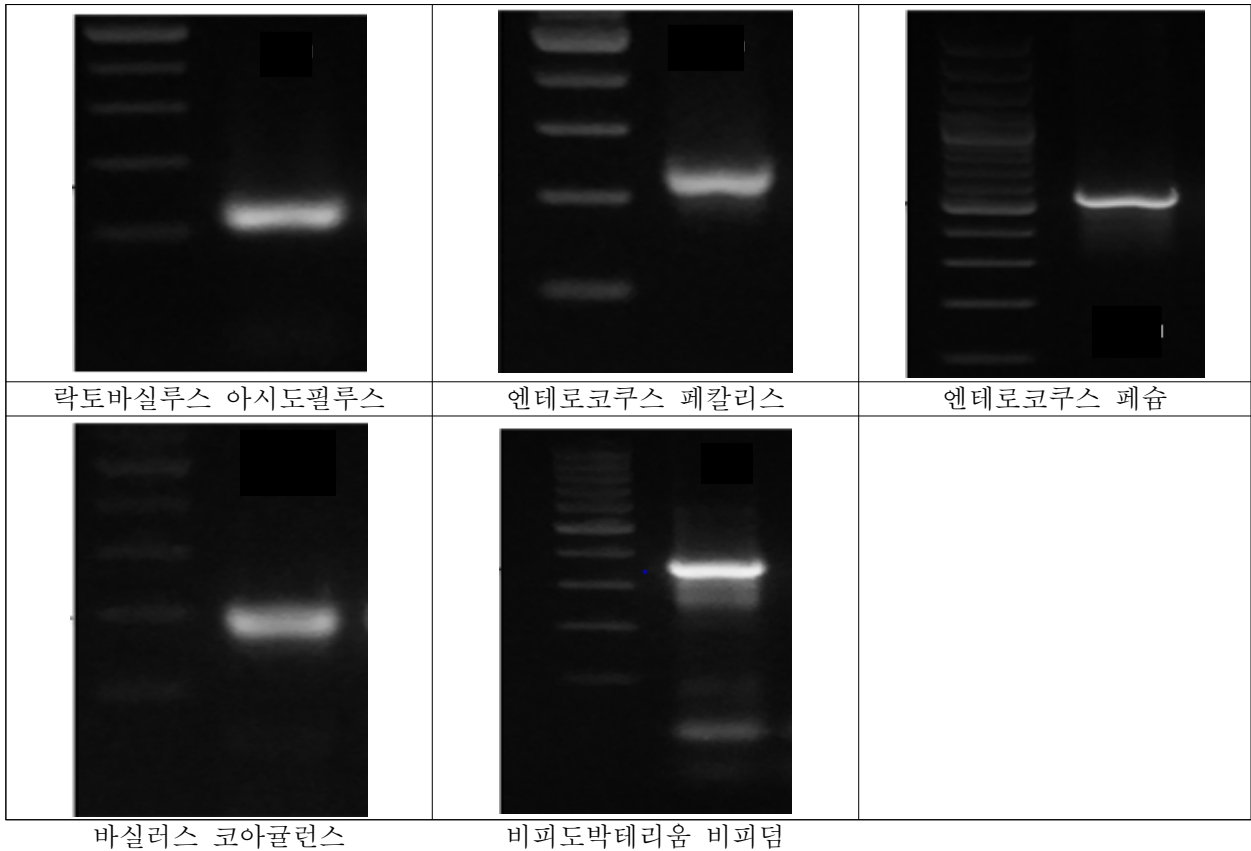
엔테로코쿠스 페숨	253bp	Primer		
		forward	reverse	
		5' -CACTCTAGAGATAGAG-3'	5' -CAACTCGTTGTACTION-3'	
	reaction mixture for PCR (total 25 μ L)			
	Taq Polymerase		0.125 μ L	
	10X Ex Taq Buffer		2.5 μ L	
	dNTP Mixture		2 μ L	
	Template		100 ng	
	Primer1		0.4 μ M	
	Primer2		0.4 μ M	
	Sterilized distilled water		up to 25 μ L	
	PCR conditions			
	98 $^{\circ}$ C	10sec	30 ~ 40 cycles	
	48 $^{\circ}$ C	30sec		
72 $^{\circ}$ C	30sec			

바실러스 코아글런스	396 bp	Primer	
		forward	reverse
		5' -GGATAGTTTTTTCCTC-3'	5' -GCCCTGTTTTCGAACGG-3'
	reaction mixture for PCR (total 25 μ L)		

	Taq Polymerase	0.125 μ L
	10X Ex Taq Buffer	2.5 μ L
	dNTP Mixture	2 μ L
	Template	100 ng
	Primer1	0.4 μ M
	Primer2	0.4 μ M
	Sterilized distilled water	up to 25 μ L
PCR conditions		
	98 $^{\circ}$ C	10 sec
	50 $^{\circ}$ C	30 sec
	72 $^{\circ}$ C	30 sec
		30 ~ 40 cycles

비피도박테리움 비피덤	382 bp	Primer		
		forward	reverse	
		5' -GTCAGGTCGGGTGTCCTGGT-3'	5' -ATGCCGACGATCTCGACCGG-3'	
	reaction mixture for PCR (total 25 μ L)			
		Taq Polymerase	0.125 μ L	
		10X Ex Taq Buffer	2.5 μ L	
		dNTP Mixture	2 μ L	
		Template	100 ng	
		Primer1	0.4 μ M	
		Primer2	0.4 μ M	
		Sterilized distilled water	up to 25 μ L	
	PCR conditions			
	98 $^{\circ}$ C	10 sec	30 ~ 40 cycles	
	60 $^{\circ}$ C	30 sec		
	72 $^{\circ}$ C	30 sec		

나. 16s rDNA의 염기 크기 분석 예시



다. 16s rDNA 염기순서

Lactobacillus acidophilus gene for 16s rRNA gene, strain: JCM 7711

AGTCGAGCGAGCTGAACCAACAGATTCACTTCGGTGATGACGTTGGGAACGCGAGCGGCG
GATGGGTGAGTAACACGTGGGGAACCTGCCCATAGTCTGGGATACCACTTGAAACAGGT
GCTAATACCGGATAAGAAAGCAGATCGCATGATCAGCTTATAAAAGGCGGGCGTAAGCTGTC
GCTATGGGATGGCCCCGCGGTGCATTAGCTAGTTGGTAGGGTAACGGCCTACCAAGGCAA
TGATGCATAGCCGAGTTGAGAGACTGATCGGCCACATTGGGACTGAGACACGGCCAAACT
CCTACGGGAGGCAGCAGTAGGGAATCTTCCACAATGGACGAAAGTCTGATGGAGCAACGC
CGCGTGAGTGAAGAAGGTTTTTCGGATCGTAAAGCTCTGTTGTTGGTGAAGAAGGATAGAGG
TAGTAAGTGGCCTTTATTTGACGGTAATCAACCAGAAAGTCACGGCTAACTACGTGCCAGCA
GCCGCGGTAATACGTAGGTGGCAAGCGTTGTCCGGATTTATTGGGCGTAAAGCGAGCGCA
GGCGGAAGAATAAGTCTGATGTGAAAGCCCTCGGCTTAACCGAGGAACTGCATCGGAAACT
GTTTTTCTTGAGTGCAGAAGAGGAGAGTGGAAGTCCATGTGTAGCGGTGGAATGCGTAGAT
ATATGGAAGAACACCAGTGGCGAAGGCGGCTCTCTGGTCTGCAACTGACGCTGAGGCTCG
AAAGCATGGGTAGCGAACAGGATTAGATACCCTGGTAGTCCATGCCGTAAACGATGAGTGC
TAAGTGTGGGAGGTTTTCCGCCTCTCAGTGCTGCAGCTAACGCATTAAGCACTCCGCCTGG
GGAGTACGACCGCAAGGTTGAAACTCAAAGGAATTGACGGGGGCCCGCACAAGCGGTGG
AGCATGTGTTTAATTCGAAGCAACGCGAAGAACCTTACCAGGTCTTGACATCTAGTGCAAT
CCGTAGAGATACGGAGTTCCTTCGGGGACACTAAGACAGGTGGTGCATGGCTGTCGTCA
GCTCGTGTGCTGAGATGTTGGGTTAAGTCCCGCAACGAGCGCAACCCTTGTCATTAGTTGC
CAGCATTAAAGTTGGGCACTCTAATGAGACTGCCGGTGACAAACCGGAGGAAGGTGGGGAT
GACGTCAAGTCATCATGCCCTTATGACCTGGGCTACACACGTGCTACAATGGACAGTACAA
CGAGGAGCAAGCCTGCGAAGGCAAGCGAATCTTAAAGCTGTTCTCAGTTCGGACTGCAG
TCTGCAACTCGACTGCACGAAGCTGGAATCGCTAGTAATCGCGGATCAGCACGCCGCGGT
GAATACGTTCCCGGGCCTTGTACACACCGCCCGTCACACCATGGGAGTCTGCAATGCCCAA
AGCCGGTGGCCTAACCTTCG

Enterococcus faecalis DENG1

CTTTCCTCCCGAGTGCTTGCCTCAATTGGAAAGAGGAGTGGCGGACGGGTGAGTAACACG
TGGGTAACCTACCCATCAGAGGGGGATAACACTTGAAACAGGTGCTAATACCGCATAACA
GTTTATGCCGCATGGCATAAGAGTGAAGGCGCTTTCGGGTGTCGCTGATGGATGGACCCG
CGGTGCATTAGCTAGTTGGTGAAGTAACGGCTCACCAAGGCCACGATGCATAGCCGACCT
GAGAGGGTGCATCGGCCACACTGGGACTGAGACACGGCCCAGACTCCTACGGGAGGCAGC
AGTAGGGAATCTTCGGCAATGGACGAAAGTCTGACCGAGCAACGCCGCGTGAGTGAAGAA
GGTTTTTCGGATCGTAAACTCTGTTGTTAGAGAAGAACAAGGACGTTAGTAACTGAACGTCC
CCTGACGTTATCTAACCAGAAAGCCACGGCTAACTACGTGCCAGCAGCCGCGGTAATACGT
AGGTGGCAAGCGTTGTCCGATTTATTGGGCGTAAAGCGAGCGCAGGCGGTTTTCTTAAGTC
TGATGTGAAAGCCCCCGGCTCAACCGGGGAGGGTCATTGGAAACTGGGAGACTTGAGTGC
AGAAGAGGAGAGTGAATTCCATGTGTAGCGGTGAAATGCGTAGATATATGGAGGAACACC
AGTGGCGAAGGCGGCTCTCTGGTCTGTAAGTACGCTGAGGCTCGAAAGCGTGGGGAGC
AAACAGGATTAGATACCCTGGTAGTCCACGCCGTAAACGATGAGTGCTAAGTGTGGAGGG
TGTCCGCCCTTCAGTGCTGCAGCAAACGCATTAAGCACTCCGCCTGGGGAGTACGACCGC
AAGGTTGAAACTCAAAGGAATTGACGGGGGCCCGCACAAGCGGTGGAGCATGTGGTTAAT
TCGAAGCAACGCGAAGAACCTTACCAGGTCTTGACATCCTTTGACCACTCTAGAGATAGAGC
TTTCCCTTCGGGGACAAAGTACAGGTGGTGCATGGTTGTCGTCAGCTCGTGTGCTGAGAT
GTTGGGTTAAGTCCCGCAACGAGCGCAACCCTTATTGTTAGTTGCCATCATTTAGTTGGGCA

CTCTAGCGAGACTGCCGGTGACAAACCGGAGGAAGGTGGGGATGACGTCAAATCATCATG
CCCCTTATGACCTGGGCTACACACGTGCTACAATGGGAAGTACAACGAGTCGCTAGACCGC
GAGGTCATGCAAATCTCTTAAAGCTTCTCTCAGTTCGGATTGCAGGCTGCAACTCGCCTGCA
TGAAGCCGGAATCGCTAGTAATCGCGGATCAGCACGCCGCGGTGAATACGTTCCCGGGCC
TTGTACACACCGCCCGTACACCACGAGAGTTTGTAAACCCGAAGTCGGTGAGGTAACCT

Enterococcus faecium strain IMAU32652 16s rRNA gene

TTTTCCACCGGAGCTTGCTCCACCGGAAAAAGAGGAGTGCGGAACGGGTGAGTAACACGT
GGGTAACCTGCCATCAGAAGGGGATAACACTTGGAAACAGGTGCTAATACCGTATAACAAT
CAAACCGCATGGTTTTGATTTGAAAGGCGCTTTCGGGTGTCGCTGATGGATGGACCCGCG
GTGCATTAGCTAGTTGGTGAGGTAACGGCTCACCAAGGCCACGATGCATAGCCGACCTGAG
AGGGTGATCGGCCACATTGGGACTGAGACACGGCCCAAACCTCTACGGGAGGCAGCAGTA
GGGAATCTTCGGCAATGGACGAAAGTCTGACCGAGCAACGCCGCGTGAGTGAAGAAGGTT
TTCGGATCGTAAACTCTGTTGTTAGAGAAGAACAAGGATGAGAGTAACTGTTTCATCCCTTGA
CGGTATCTAACCAGAAAGCCACGGCTAACTACGTGCCAGCAGCCGCGGTAATACGTAGGTG
GCAAGCGTTGTCCGATTTATTGGGCGTAAAGCGAGCGCAGGCGGTTTCTTAAGTCTGATG
TGAAAGCCCCCGGCTCAACCGGGGAGGGTCATTGGAAACTGGGAGACTTGAGTGCAGAAG
AGGAGAGTGGAATTCCATGTGTAGCGGTGAAATGCGTAGATATATGGAGGAACACCAGTGG
CGAAGGCGGCTCTCTGGTCTGTAAGTACGCTGAGGCTCGAAAGCGTGGGGAGCAAACAG
GATTAGATACCCTGGTAGTCCACGCCGTAAACGATGAGTGTTAAGTGTGGAGGGTTTCCGC
CCTTCAGTGCTGCAGCTAACGCATTAACCACTCCGCCTGGGGAGTACGACCCCAAGTTGA
AACTCAAAGGAATTGACGGGGGCCCGCCCAAGCGGTGGAGCATGTGGTTTAATTGAAGC
AACGCGAAGACCCTTACCAGGTCTTGACATCCTTTGACCACTCTAGAGATAGAGCTTCCCCT
TCGGGGGCAAAGTGCCAGGTGGTGCATGGTTGTCGTCAGCTCGTGTGTCGTGAGATGTTGGG
TTAAGTCCCGCAACGAGCGCAACCCTTATTGTTAGTTGCCATCATTACGTTGGCCACTCTACC
AAGACTGCCGGTGCCAACCCGGAGGAAGGTGGGGAGGACGTCAAATCATCATGCCCTTA
TGCCCTGGGCTCCCCACGTGTTCCAATGGGAAGTCCAACGAGTTGGGAAGTCGCGAGGTT
AAGCTAATTTCTTAAAGCTTCTCTCAGTTCGGATTCCAGGCTGCAACTCCCCTCCAGGAAGC
CGGAATCGTTAGTAATCGCGGATCACCACGCCGCGGGGAATACGTTCCCGGCCCTTG

Bacillus coagulans 2-6 16S rRNA gene

GGGTGAGTAACACGTGGGTAACCTGCCATCAGAAGGGGATAACACTTGGAAACAGGTGCT
AATACCGTATAACAATCGAAACCGCATGGTTTTGATTTGAAAGGCGCTTTCGGGTGTCGCTG
ATGGATGGACCCGCGGTGCATTAGCTAGTTGGTGAGGTAACGGCTCACCAAGGCCACGAT
GCATAGCCGACCTGAGAGGGTGATCGGCCACATTGGGACTGAGACACGGCCCAAACCTCT
ACGGGAGGCAGCAGTAGGGAATCTTCGGCAATGGACGAAAGTCTGACCGAGCAACGCCG
CGTGAGTGAAGAAGGTTTTCGGATCGTAAACTCTGTTGTTAGAGAAGAACAAGGATGAGAG
TAACTGTTTCATCCCTTGTCCGTATCTAACCAGAAAGCCACGGCTAACTACGTGCCAGCAGCC
GCGGTAATACGTAGGTGGCAAGCGTTGTCCGGATTTATTGGGCGTAAAGCGAGCGCAGGC
GGTTTCTTAAGTCTGATGTGAAAGCCCCCGGCTCAACCGGGGAGGGTCATTGGAAACTGGG
AGACTTGAGTGCAGAAGAGGAGAGTGGAATCCATGTGTAGCGGTGAAATGCGTAGATATAT
GGAGGAACACCAGTGGCGAAGGCGGCTCTCTGGTCTGTAAGTACGCTGAGGCTCGAAAG
CGTGGGGAGCAAACAGGATTAGATACCCTGGTAGTCCACGCCGTAAACGATGAGTGCTAAG
TGTTGGAGGGTTTCCGCCCTTCAGTGCTGCAGCTAACGCATTAAGCACTCCGCCTGGGGAG
TACGACCGCAAGGTTGAAACTCAAAGGAATTGACGGGGGCCCGCACAAAGCGGTGGAGCAT
GTGGTTTAATTGAAGCAACGCGAAGAACCTTACCAGGTCTTGACATCCTTTGACCACTCTA

```
GAGATAGAGCTTCCCCTTCGGGGGCAAAGTGACAGGTGGTGCATGGTTGTCGTCAGCTCG
TGTCGTGAGATGTTGGGTTAAGTCCCGCAACGAGCGCAACCCTTATTGTTAGTTGCCATCAT
TTAGTTGGGCACTCTAGCAAGACTGCCGGTGACAAACCGGAGGAAGGTGGGGATGACGTC
AAATCATCATGCCCTTATGACCTGGGCTACACACGTGCTACAATGGGAAGTACAACGAGTT
GCGAAGTCGCGAGGCTAAGCTAATCTTTAAAGCTTCTCTCAGTTCGGATTGCAGGCTGCAA
CTCGCCTGCATGAAGCCGGAATCGC
```

Bifidobacterium bifidum strain C152 16s rRNA gene

```
AGTGGCGAACGGGTGAGTAATGCGTGACCGACCTGCCCCATGCTCCGGAATAGCTCCTGG
AAACGGGTGGTAATGCCGGATGTTCCACATGATCGCATGTGATTGTGGGAAAGATTCTATCG
GCGTGGGATGGGGTCGCGTCCTATCAGCTTGTGGTGAGGTAACGGCTCACCAAGGCTTC
GACGGGTAGCCGGCCTGAGAGGGCGACCGGCCACATTGGGACTGAGATACGGCCCAGAC
TCCTACGGGAGGCAGCAGTGGGGAATATTGCACAATGGGCGCAAGCCTGATGCAGCGACG
CCGCGTGAGGGATGGAGGCCTTCGGGTTGTAACCTCTTTTGGTGGAGCAAGCCTTCGG
GTGAGTGACCTTTCGAATAAGCGCCGGCTAACTACGTGCCAGCAGCCGCGGTAATACGTA
GGGCGCAAGCGTTATCCGGATTTATTGGGCGTAAAGGGCTCGTAGGCGGCTCGTCGCGTC
CGGTGTGAAAGTCCATCGCTTAACGGTGGATCTGCGCCGGGTACGGGCGGGCTGGAGTG
CGGTAGGGGAGACTGGAATCCCGGTGTAACGGTGGAAATGTGTAGATATCGGGAAGAACA
CCGATGGCGAAGGCAGGTCTCTGGGCCGTCACTGACGCTGAGGAGCGAAAGCGTGGGGA
GCGAACAGGATTAGATACCCTGGTAGTCCACGCCGTAACGGTGGACGCTGGATGTGGGG
CACGTTCCACGTGTTCCGTGTGCGGAGCTAACGCGTTAAGCGTCCCCTGGGGAGTACGG
CCGCAAGGCTAAAACCTCAAAGAAATTGACGGGGGCCCGCACAAGCGGCGGAGCATGCGG
ATTAATTCGATGCAACGCGAAGAACCTTACCTGGGCTTGACATGTTCCCGACGACGCCAGA
GATGGCGTTTCCCTTCGGGGCGGGTTCACAGGTGGTGCATGGTCGTCGTCAGCTCGTGTC
GTGAGATGTTGGGTTAAGTCCCGCAACGAGCGCAACCCTCGCCCCGTGTTGCCAGCACGT
TATGGTGGGAACTCACGGGGGACCGCCGGGGTTAACTCGGAGGAAGGTGGGGATGACGT
CAGATCATCATGCCCTTACGTCCAGGGCTTACGCATGCTACAATGGCCGGTACAGCGGG
ATGCGACATGGCGACATGGAGCGGATCCCTGAAAACCGGTCTCAGTTCGGATCGGAGCCT
GCAACCCGGCTCCGTGAAGGCGGAGTCGCTAGTAATCGTGGATCAGCAACGCCGCGGTGAATGCGTT
CCCGT
```

3. 유산균의 DNA 염기순서 참고 사이트

NCBI (National Center for Biotechnology Information) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>

VII. 참고문헌

유산균 체제 기준규격 개선연구 [Study on Improvement of the Standard and Specification of Lactic acid Bacteria Preparations (13172의약안229)]

외국 약전 동향 및 이슈

국제조화 (The International Council for Harmonization)

최근 미국약전, 유럽약전 및 일본약전간의 국제 조화에 따라 Pharmacopoeial Discussion Group에서 협의되어 Official Inquiry Stage 4에 도달한 항목으로 용액의 색을 확인하는데에 기기적인 방법을 도입할 것이 제안되었다. 이 항목은 유럽이 조정을 담당한 것으로 일본약전과 유럽약전의 의견이 반영되어 그 안을 각국 포럼에 수재하고 외부의 의견을 모집하였다.

USP PF에서는 <1061> Color-Instrumental Measurement로 소개하고 있으며 PharmEuropa에서는 2.2.2. DEGREE OF COLORATION OF LIQUIDS, JPF에서는 용액의 색의 기기측정법(溶液の色の機器測定法)으로 소개하고 있다.

미국약전포럼

(U.S. PHARMACOPEIAL FORUM)

포장에 관한 사항

□670□ AUXILIARY PACKAGING COMPONENTS

포장 중 건조제는 다른 포장에도 많이 쓰이는데 일반적인 상용 건조제는 벤토나이트, 염화칼슘, 산화칼슘, 실리카겔, 몰레큘러시브 등이 있다. <197> Spectrophotometric Identification Tests의 ATR<197A>에 교차참조하도록 제안되었으며 IR 섹션에 필요한 유연성을 추가하였다. 참조스펙트럼에 비슷하게 얻어질 때에는 ATR<197A> 테크닉에 관해 대체방법을 사용할 수 있도록 하였다.

미생물학적 제제에 관한 사항

□210□ Monosaccharide Analysis

새로운 general chapter로서 생물의약품에 대해 Monosaccharide의 분석에 대한 시험방법을 제안하였다. 이 챕터에서는 제품의 적부기준을 제공하지는 않지만 특이적 Monographs에 기재된다. 이 챕터는 치료법상의 glycoprotein에서 발견되는 [N-acetylneuraminic acid (Neu5Ac) and N-glycolylneuraminic acid (Neu5Gc)]와 같은 시알산(Sialic Acid)을 정량하는데 4개의 분석방법과 수행기준을 제공한다. 시알산 정량에 대한 시험은 미지시료에 대하여 HPAEC-PAD를 통해 표지되지 않은 시알산을 구분하는 것과, RP-HPLC를 통해 DMA-표지된 시알산(1,2-diamino-4,5-methylenoxybenzene (DMB)-labeled sialic acids)을 구분하는데 활용하였다. 포럼에 자세한 시험조건이 기재되었다.

순도에 관한 사항

□232□ Elemental Impurities—Limits

그 동안 수집한 의견과 ICH Q3D에 맞추어 개정되었다. USP의 전문가패널은 ICH Q3D step 4 문서에 따라 개정안을 제안하였으며 개정안에는 추가적인 원소들을 포함하고 각각의 특이적 한도를 제안하였다.

이 챕터가 적용되지 않는 항목은 다음과 같다.

- Radiopharmaceuticals(방사성의약품)
- Articles intended only for veterinary use(수의학 용도로만 쓰이는 경우)
- Vaccines(백신)
- Cell metabolites(세포대사)
- DNA products(DNA 제품)

- Allergenic extracts(알레르기 추출물)
- Cells, whole blood, cellular blood components, or blood derivatives, including plasma and plasma derivatives(플라즈마와 플라즈마유도체를 포함하는 세포, 전혈세포, 세포의 혈액성분, 혈액 제제)
- Products based on genes (gene therapy)(유전자 기반 제품(유전자치료제))
- Cells (cell therapy)(세포(세포치료제))
- Tissue (tissue engineering)((조직(조직공학))
- Dialysate solutions not intended for systemic circulation(순환계가 아닌 투석액)
- Total parenteral nutrition (TPNs)(비경구영양제)
- Elements that are intentionally included in the drug product for therapeutic benefit(치료를 위해 의도적으로 넣은 경우)
- Dietary supplements and their ingredients, which are addressed in Elemental Contaminants in Dietary Supplements □2232□(<2232>식이보충제에서의 원소오염에 따른 식이보충제 및 그 성분)

Table 1: Permitted Daily Exposures for Elemental Impurities

Element	Class	Oral PDE (µg/day)	Parenteral PDE (µg/day)	Inhalation PDE (µg/day)
Cd	1	5	2	2
Pb	1	5	5	5
As	1	15	15	2
Hg	1	30	3	1
Co	2A	50	5	3
V	2A	100	10	1
Ni	2A	200	20	5
Tl	2B	8	8	8
Au	2B	100	100	1
Pd	2B	100	10	1
Ir	2B	100	10	1
Os	2B	100	10	1
Rh	2B	100	10	1
Ru	2B	100	10	1
Se	2B	150	80	130
Ag	2B	150	10	7
Pt	2B	100	10	1
Li	3	550	250	25
Sb	3	1200	90	20
Ba	3	1400	700	300
Mo	3	3000	1500	10
Cu	3	3000	300	30
Sn	3	6000	600	60
Cr	3	11000	1100	3

Table 2: Elements to be Considered in the Risk Assessment

Element	Class	If Intentionally Added (All Routes)	If Not Intentionally Added		
			Oral	Parenteral	Inhalation
Cd	1	yes	yes	yes	yes
Pb	1	yes	yes	yes	yes
As	1	yes	yes	yes	yes
Hg	1	yes	yes	yes	yes
Co	2A	yes	yes	yes	yes
V	2A	yes	yes	yes	yes
Ni	2A	yes	yes	yes	yes
Tl	2B	yes	no	no	no
Au	2B	yes	no	no	no
Pd	2B	yes	no	no	no
Ir	2B	yes	no	no	no
Os	2B	yes	no	no	no
Rh	2B	yes	no	no	no
Ru	2B	yes	no	no	no
Se	2B	yes	no	no	no
Ag	2B	yes	no	no	no
Pt	2B	yes	no	no	no
Li	3	yes	no	yes	yes
Sb	3	yes	no	yes	yes
Ba	3	yes	no	no	yes
Mo	3	yes	no	no	yes
Cu	3	yes	no	yes	yes
Sn	3	yes	no	no	yes
Cr	3	yes	no	no	yes

개정된 general chapter에서는 의약품 제품 제조자는 최종 제품에서 이 규정에 적합하다는 증명으로서 의약품 원료 공급자 또는 첨가제 공급자가 제공하는 시험데이터나 위험 평가를 사용할 수 있도록 하였다. 원료 공급자나 첨가제 공급자가 위험 평가를 실시하는 경우 위의 table2의 기준에 적합하여야 한다. 일부 자연으로부터 들어올 수 있는 원소들의 경우 위험평가에서 반드시 고려되어야 한다.

<1171> Phase-Solubility Analysis

현대에는 화합물의 순도를 증명하는 데에 더 좋은 특이성과 정밀성을 제공하는 기술과 방법의 활용이 가능하므로 Phase-Solubility Analysis의 삭제 검토하였다.

Spectroscopy관련

최근 소형기구나 휴대용 기기에 대한 가이드선의 요청이 많아지는 실정이나 이에 대해서는 충분한 검토가 필요한 사항이어서 아직 적용되지 않고 있다.

□856□ **Near-Infrared Spectroscopy, <858> Raman Spectroscopy**에서 spectroscopy의 관계자들은 단변량적 접근(univariate approach)에 초점을 둔 이후 다변량 검교정(multivariate calibrations)에 대해서도 가이드선을 요청하고 있다. 지난 USP PF 41(6)에서 새로운 챕터로서 <1039>Chemometrics를 제안하였으나 이 챕터는 아직 참조로 연결되지는 않았지만 공식적으로 사용할 수는 있다.

기존의 <1120> Raman Spectroscopy가 <1858> **Raman Spectroscopy—Theory and Practice**로 변경되었으며 마찬가지로 아직 적용되지는 않았으나, 소형기구나 휴대용기기에 관한 가이드선나 specialized techniques 섹션에 추가적인 기술의 추가를 검토 중에 있다.

□1225□ Validation of Compendial Procedures

이 챕터에서는 분석과정의 주기에 관한 섹션(Lifecycle Management of Analytical Procedures)을 통합하는 것으로 개정을 제안하고 있다. 최근 이슈화된 FDA의 Analytical Procedures and Methods Validation for Drugs and Biologics의 밸리데이션 컨셉에 맞추어 정리를 시도하였으며 Data Elements Required for Validation에 <1092> The Dissolution Procedure: Development and Validation가 참조로서 추가되었다.

기타 참고 정보

그 외 Stimuli to the Revision Process로서 **The Advisability and Feasibility of Developing USP Standards for Medical**

Cannabis에서 의료용 대마에 대한 현재 규정과 과학적 범위에 대해 논의하고 품질기준의 부족과 관련된 이슈를 정의하였으며 품질기준 개발에 대한 잠재된 의견을 탐색하였으며 **Evaluation of USP Melting Point Standards by Differential Scanning Calorimetry**에서는 USP MPS(Melting point Standards)를 사용하여 DSC에 관한 시스템적합성에서 실험적 조건을 제안하고자 하였다.

Fitness for Use: Decision Rules and Target Measurement Uncertainty에서 판정규칙과 그것들이 어떻게 개발되는지, 표적 측정 불확도가 어떻게 결정되는지에 대해 자세히 언급하였으며 **Need for Clear Regulation of Pesticide Residue Limits for Articles of Botanical Origin**을 통해 미국 내에서 각 경우에 따라 식품과 같은 레벨에서 관리하던 살충제(농약) 한도에 대하여 식물유래의 품목에 대한 세척 규정의 필요성을 제안하고 있다.

유럽약전포럼(PHARMEUROPA)

General chapter중 2.1.6. **gas detector tubes**에 대한 개정을 제안하였다. 비소와 인에 대해 사용되는 기체검지관(gas detector tubes)의 서술을 추가하도록 업데이트 되었으며, 황산에 사용하는 기체검지관에 나타내는 최소값의 변경을 제안하였다. 이 변경사항은 새로운 모노그래프인 Acetylene intermix (1 per cent) in nitrogen (2903)의 제안에 따라 변경된 것이다.

또한, 의약품공정서 조화 과정(Ph.Eur., JP, USP)에서 Stage 4에 도달한 것으로 액체의 색 비교에 관한 general chapter(2.2.2. **Degree of Coloration of Liquids**)를 싣고 있다. 이 챕터의 조정을 담당한 것은 Ph.Eur.로 약전토론그룹(PDG, Pharmacopoeial Discussion Group)에 제출한 원안을 약전 조화 섹션에 수재하였다. Ph.Eur.8개정에 실려있던 시각적인 방법에 추가로 액체의 색 측정기기에 대한 방법의 서술을 제안하였다.

2.2.37. X-ray fluorescence spectrometry은 개정작업을 수행중이며, X-ray fluorescence 기술(XRF technique)의 현대적 장치와 현재 활용되는 방향을 소개하면서 완전히 다시 쓰였다. 기기 성능에 대한 매개변수(parameter)가 추가되었다.

EDQM의 발간스케줄에 따르면 **Ph.Eur. 9.0**의 출간이 2016년 7월로 계획되어 있으며 4개의 새로운 general chapter, 27개의 새로운 Monograph이 실린다. 개정된 general chapter는 6개, monographs는 847개이며 국제조화된 5 품목이 실린다. 그 외 ‘Ampicillin, anhydrous’와 같이 무수물로 표기되었던 25개 Monographs의 제목이 Ampicillin 등으로 바뀌어 실릴 것으로 보인다.

일본약전 포럼

(JAPANESE PHARMAPOEIAL FORUM)

일본약전 제 17개정이 2016년 3월 7일 일본 후생성에서 공지되었다. 일본약전 제 17개정에는 일본약전 16개정 제2추보에 대하여 76종이 신규 수재되었고 10종이 삭제되어 총 1962품목이 등재되었다.

일본약전 제17개정은 고시, 목차, 서문, 통칙, 생약총칙, 제제총칙, 일반시험법, 의약품각조의 순으로 기재되며 각조 참고자료로서 UV 참조스펙트럼, IR 참조스펙트럼, 참고정보, 부록(원자량표 등), 색인의 순으로 정리되었다.

17개정에서는 각조에 “제조요구사항”란을 마련하여 중간체 및 제조공정 관리 등 제조과정에서 유의해야 할 사항을 기재하도록 하였으며, “의도적 혼입 유해물질”란을 마련하여 의도적으로 혼입된 유해물질을 관리할 수 있도록 하였다. 일본약전에서도 국제 조화되지 않은 부분은 ◆로 표시하고 있는데 일본약전에서만 요구되는 고유 기재사항에 대해서는 ◇를 표시하도록 하였다.

지난 포럼에 여러번 실렸던 바와 같이 [2]제제 포장통칙을 마련하여 제제총칙 중 용기·포장의 용어 정의 및 규정 정비를 위해 제제포장에 대한 기본적인 요구사항을 기재하도록 하였다.

그 외 5개 일반시험법이 추가되었으며 18개 시험법이 개정되었다. 76종의 의약품각조가 신규 수재되었으며 의약품각조는 472종이 개정, 10종이 삭제되었다.

일본약전 17개정 발간 이후 개정사항으로, 제제 총칙 [3] 제제 각조에 **1.8. 구강용 필름제 (Films for Oral Administration)** 및 **1.8.1 구강 내 붕해필름제 (Orally Disintegrating Films / Orodispersible Films)**을 추가할 것을 제안하였다. 필름제는 경구 투여하는 필름 형태의 제제로 정의하였으며, 구강 내 붕해 필름제는 구강 내에서 신속하게 용해 또는 붕괴시켜 복용하는 필름제로 각각 정의하고 있다.

그 외 본래 참고정보에 수록되어 있던 “레이저 회절법에 의한 입자경 측정법(3.06 レーザ回折散乱法による粒子径測定法)”이 국제조화에 따라 일반시험법으로 이동되었으며 “제제균일성시험(6.02 製剤均一性試験法)”을 국제조화에 따라 개정하고 조화되지 않는 부분은 ◆, 또는 ◇로 표시하였다. 잔류용매(2.46 残留溶媒)에서는 분류2 및 분류3에 해당하는 용매 관리에 관한 규정에 대해 그 적용사항을 별도로 정하던 규정을 삭제하는 것을 제안하였다.

새로운 참고정보로서는 ELISA를 비롯한 면역탐지방법을 소개하는 “효소 면역 측정법(酵素免疫測定法)”과 제제포장과 관련하여 “고형 제제의 블리스터 포장의 수증기 투과성 시험법(固形製剤のブリスタ包装の水蒸気透過性試験法)”을 소개하고 있다.

U.S.Pharmacoepial Forum

Table of Contents

U.S.Pharmacoepial Forum Vol.42 No.1

Jan.-Feb. 2016

PROPOSED IRA

Proposed Interim Revision Announcements

USP MONOGRAPHS

Ceftriaxone Sodium (1-Jul-2016)
Ceftriaxone for Injection (1-Jul-2016)
Cisatracurium Besylate (1-Jul-2016)
Corticotropin Injection (1-Jul-2016)
Corticotropin for Injection (1-Jul-2016)
Repository Corticotropin Injection (1-Jul-2016)
Protamine Sulfate (1-Jul-2016)
Protamine Sulfate Injection (1-Jul-2016)

NF MONOGRAPHS

Glyceryl Tristearate (1-Jul-2016)

IN-PROCESS REVISION

In-Process Revision Introduction

GENERAL NOTICES AND REQUIREMENTS

General Notices and Requirements
(USP39-NF34)

1. Title and Revision (USP39-NF34)
2. Official Status and Legal Recognition
(USP39-NF34)
3. Conformance To Standards (USP39-NF34)
4. Monographs and General Chapters
(USP39-NF34)
5. Monograph Components (USP39-NF34)
6. Testing Practices and Procedures
(USP39-NF34)
7. Test Results (USP39-NF34)
8. Terms and Definitions (USP39-NF34)
9. Prescribing and Dispensing (USP39-NF34)
10. Preservation, Packaging, Storage, and
Labeling (USP39-NF34)

GENERAL CHAPTERS

<670> AUXILIARY PACKAGING COMPONENTS

(USP40-NF35)

REAGENTS, INDICATORS, AND SOLUTIONS

Reagent Specifications

Butylated Hydroxytoluene [NEW]
(USP40-NF35)
Deschloroclotrimazole [NEW] (USP40-NF35)
Paired Ion Chromatography Reagent [NEW]
(USP40-NF35)
0.06 M Phosphoric Acid TS [NEW]
(USP40-NF35)
Polysorbate 80 [NEW] (USP40-NF35)
Tetrabutylammonium Hydroxide 30-Hydrate
(USP40-NF35)
Cupric Nitrate Hydrate (USP40-NF35)

Test Solutions

0.01 M Edetate Disodium TS [NEW]
(USP40-NF35)
0.01 N Hydrochloric Acid TS [NEW]
(USP40-NF35)
0.025 N Hydrochloric Acid TS [NEW]
(USP40-NF35)
20% Phosphoric Acid TS [NEW] (USP40-NF35)
0.05 M Phosphoric Acid TS [NEW]
(USP40-NF35)
45% Potassium Hydroxide TS [NEW]
(USP40-NF35)
0.2 M Dibasic Potassium Phosphate TS [NEW]
(USP40-NF35)
0.02 N Sodium Hydroxide TS [NEW]
(USP40-NF35)
1 M Sulfuric Acid TS [NEW] (USP40-NF35)
0.02 M Tetrabutylammonium Hydrogen
Sulfate TS [NEW] (USP40-NF35)

Volumetric Solutions

0.1 N Potassium Thiocyanate VS

(USP40-NF35)
0.1 N Perchloric Acid in Dioxane VS
(USP40-NF35)
0.1 Potassium Arsenite VS (USP40-NF35)
0.1 N Potassium Bromate VS (USP40-NF35)
0.1 N Potassium Bromide-Bromate VS
(USP40-NF35)
Potassium Dichromate, Tenth-Normal (0.1 N)
(USP40-NF35)
Potassium Ferricyanide, Twentieth-Molar
(0.05 M) (USP40-NF35)
Potassium Hydroxide, Alcoholic, Half Normal
(0.5 N) (USP40-NF35)
Potassium Hydroxide, Alcoholic, Tenth-Molar
(0.1 M) (USP40-NF35)
Potassium Hydroxide, Methanolic, Tenth
Normal (0.1 N) (USP40-NF35)
Potassium Hydroxide, Normal (1 N)
(USP40-NF35)
Potassium Iodate, Twentieth-Molar (0.05 M)
(USP40-NF35)
Potassium Permanganate, Tenth-Normal (0.1
N) (USP40-NF35)
Silver Nitrate, Tenth-Normal (0.1 N)
(USP40-NF35)
0.002 N Silver Nitrate in Isopropyl Alcohol
VS [NEW] (USP40-NF35)
Sodium Arsenite, Twentieth-Molar (0.05 M)
(USP40-NF35)
Sodium Hydroxide, Normal (1 N)
(USP40-NF35)
Sodium Hydroxide, Alcoholic, Tenth-Normal
(0.1 N) (USP40-NF35)
Sodium Methoxide, Half-Normal (0.5 N) in
Methanol (USP40-NF35)
Sodium Methoxide, Tenth-Normal (0.1 N) in
Toluene (USP40-NF35)
Sodium Nitrite, Tenth-Molar (0.1 M)
(USP40-NF35)
Sodium Tetraphenylboron, Fiftieth-Molar
(0.02 M) (USP40-NF35)
Sodium Thiosulfate, Tenth-Normal (0.1 N)
(USP40-NF35)
Sulfuric Acid, Normal (1 N) (USP40-NF35)
Sulfuric Acid, Half-Normal (0.5 N) in Alcohol
(USP40-NF35)

Tetrabutylammonium Hydroxide,
Tenth-Normal (0.1 N) (USP40-NF35)
Tetrabutylammonium Hydroxide in
Methanol/Isopropyl Alcohol, 0.1 N
(USP40-NF35)
Tetramethylammonium Bromide, Tenth-Molar
(0.1 M) (USP40-NF35)
Tetramethylammonium Chloride, Tenth-Molar
(0.1 M) (USP40-NF35)
Titanium Trichloride, Tenth-Normal (0.1 N)
(USP40-NF35)
Zinc Sulfate, Twentieth-Molar (0.05 M)
(USP40-NF35)

Chromatographic Columns

L56 (USP40-NF35)

REFERENCE TABLES

Container Specifications

Container Specifications [NEW] (USP40-NF35)

Description and Solubility

Description and Solubility - D

Description and Solubility - I

Description and Solubility - M

Description and Solubility - P

USP MONOGRAPHS

Acebutolol Hydrochloride Capsules
(USP40-NF35)

Acetaminophen, Chlorpheniramine Maleate,
and Dextromethorphan Hydrobromide Tablets
(USP40-NF35)

Acetaminophen, Dextromethorphan
Hydrobromide, Doxylamine Succinate, and
Pseudoephedrine Hydrochloride Oral Solution
(USP40-NF35)

Acetaminophen and Diphenhydramine Citrate
Tablets (USP40-NF35)

Acetaminophen, Diphenhydramine
Hydrochloride, and Pseudoephedrine
Hydrochloride Tablets (USP40-NF35)

Acetaminophen and Pseudoephedrine
Hydrochloride Tablets (USP40-NF35)

Acetaminophen and Tramadol Hydrochloride
Tablets (USP40-NF35)

Aminophylline (USP40-NF35)

Amlodipine and Atorvastatin Tablets [NEW]
(USP40-NF35)

Atazanavir Sulfate [NEW] (USP40-NF35)

Atazanavir Capsules [NEW] (USP40-NF35)
Atorvastatin Calcium Tablets (USP40-NF35)
Biperiden (USP40-NF35)
Biperiden Hydrochloride (USP40-NF35)
Biperiden Hydrochloride Tablets (USP40-NF35)
Biperiden Lactate Injection (USP40-NF35)
Cidofovir [NEW] (USP40-NF35)
Cidofovir Injection [NEW] (USP40-NF35)
Ciprofloxacin Tablets (USP40-NF35)
Cromolyn Sodium (USP40-NF35)
Cysteine Hydrochloride (USP40-NF35)
Dalfampridine [NEW] (USP40-NF35)
Demeclocycline Hydrochloride Tablets (USP40-NF35)
Desipramine Hydrochloride Tablets (USP40-NF35)
Desoximetasone (USP40-NF35)
Desoximetasone Cream (USP40-NF35)
Desoximetasone Gel (USP40-NF35)
Desoximetasone Ointment (USP40-NF35)
Doxercalciferol [NEW] (USP40-NF35)
Hydroxyzine Hydrochloride (USP40-NF35)
Hydroxyzine Hydrochloride Oral Solution (USP40-NF35)
Hydroxyzine Pamoate (USP40-NF35)
Hydroxyzine Pamoate Capsules (USP40-NF35)
Ibuprofen Oral Suspension (USP40-NF35)
Iloperidone [NEW] (USP40-NF35)
Indomethacin Oral Suspension (USP40-NF35)
Isoflurane (USP40-NF35)
Methylene Blue Injection (USP40-NF35)
Metoprolol Tartrate Injection (USP40-NF35)
Moxifloxacin Hydrochloride (USP40-NF35)
Moxifloxacin Tablets [NEW] (USP40-NF35)
Nicotine Polacrilex (USP40-NF35)
Norethindrone (USP40-NF35)
Norethindrone Tablets (USP40-NF35)
Norethindrone Acetate (USP40-NF35)
Norethindrone Acetate Tablets (USP40-NF35)
Olopatadine Hydrochloride (USP40-NF35)
Olopatadine Hydrochloride Ophthalmic Solution (USP40-NF35)
Pimobendan [NEW] (USP40-NF35)
Polymyxin B Sulfate (USP40-NF35)
Potassium Citrate Extended-Release Tablets (USP40-NF35)

Prochlorperazine Maleate (USP40-NF35)
Sodium Hypochlorite Solution (USP40-NF35)
Spironolactone (USP40-NF35)
Silver Sulfadiazine Cream (USP40-NF35)
Tissue Human Amnion Chorion Membrane Dehydrated [NEW] (USP40-NF35)
Tranexamic Acid Injection [NEW] (USP40-NF35)
Tramadol Hydrochloride and Acetaminophen Tablets (USP40-NF35)
Tretinoin Gel (USP40-NF35)
Ziprasidone Hydrochloride (USP40-NF35)

DIETARY SUPPLEMENT MONOGRAPHS

Cinnamomum cassia Twig [NEW] (USP40-NF35)
Cinnamomum cassia Twig Powder [NEW] (USP40-NF35)
Crypthecodinium cohnii Oil (USP40-NF35)
St. John's Wort Flowering Tops (USP40-NF35)
St. John's Wort Flowering Tops Dry Extract Capsules [NEW] (USP40-NF35)
St. John's Wort Flowering Tops Dry Extract Tablets [NEW] (USP40-NF35)
St. John's Wort Flowering Tops Powder (USP40-NF35)
St. John's Wort Flowering Tops Dry Extract (USP40-NF35)
Salix Species Bark [NEW] (USP40-NF35)
Salix Species Bark Dry Extract [NEW] (USP40-NF35)
Salix Species Bark Powder [NEW] (USP40-NF35)

STAGE 4 HARMONIZATION

Stage 4 Harmonization

GENERAL CHAPTERS

<1061> COLOR—INSTRUMENTAL MEASUREMENT

STIMULI TO THE REVISION PROCESS

STIMULI TO THE REVISION PROCESS

The Advisability and Feasibility of Developing USP Standards for Medical Cannabis

Table of Contents

U.S.Pharmacopeial Forum Vol.42 No.2

Mar.-Apr. 2016

PROPOSED IRA

Proposed Interim Revision Announcements

USP MONOGRAPHS

Aspartic Acid (1-Sep-2016)

Levothyroxine Sodium Tablets (1-Sep-2016)

Liothyronine Sodium (1-Sep-2016)

Tamsulosin Hydrochloride (1-Sep-2016)

IN-PROCESS REVISION

In-Process Revisions

GENERAL CHAPTERS

<210> MONOSACCHARIDE ANALYSIS [NEW]
(USP40-NF35 1S)

<232> ELEMENTAL IMPURITIES—LIMITS
(USP40-NF35 1S)

<856> NEAR-INFRARED SPECTROSCOPY
[NEW] (USP40-NF35 1S)

<858> RAMAN SPECTROSCOPY [NEW]
(USP40-NF35 1S)

<1120> RAMAN SPECTROSCOPY (USP40-NF35
1S)

<1171> PHASE-SOLUBILITY ANALYSIS
(USP40-NF35 1S)

<1225> VALIDATION OF COMPENDIAL
PROCEDURES (USP40-NF35 1S)

REAGENTS, INDICATORS, AND SOLUTIONS

Reagent Specifications

Bacterial Alkaline Protease Preparation
(USP40-NF35 1S)

(S)-Binol [NEW] (USP40-NF35 1S)

2,6-Dichloroquinone-chlorimide (USP40-NF35
1S)

Ether, Peroxide-Free (USP40-NF35 1S)

Filter Paper, Quantitative (USP40-NF35 1S)

Guaifenesin [NEW] (USP40-NF35 1S)

5-Hydroxymethylfurfural [NEW] (USP40-NF35
1S)

Montelukast Sodium Hydrate [NEW]

(USP40-NF35 1S)

Pepsin (USP40-NF35 1S)

Propylparaben [NEW] (USP40-NF35 1S)

Silicotungstic Acid, n-Hydrate (USP40-NF35
1S)

Sodium 1-Hexanesulfonate Monohydrate
(USP40-NF35 1S)

Tosylchloramide Sodium [NEW] (USP40-NF35
1S)

Xylometazoline Hydrochloride [NEW]
(USP40-NF35 1S)

Volumetric Solutions

0.1 N Hydrochloric Acid VS (USP40-NF35 1S)

Chromatographic Columns

L91 (USP40-NF35 1S)

L99 [NEW] (USP40-NF35 1S)

REFERENCE TABLES

Container Specifications

Container Specifications [NEW] (USP40-NF35
1S)

Description and Solubility

Description and Solubility [NEW] (USP40-NF35
1S)

Description and Solubility - C

Description and Solubility - D

Description and Solubility - E

Description and Solubility - N

Description and Solubility - S

USP MONOGRAPHS

Acetaminophen Tablets (USP40-NF35 1S)

Aloe (USP40-NF35 1S)

Belladonna Leaf (USP40-NF35 1S)

Cabergoline Tablets (USP40-NF35 1S)

Carbinoxamine Maleate (USP40-NF35 1S)

Carbinoxamine Maleate Tablets (USP40-NF35
1S)

Ciprofloxacin for Oral Suspension [NEW]
(USP40-NF35 1S)

Clonazepam Orally Disintegrating Tablets (USP40-NF35 1S)
Darifenacin Hydrobromide [NEW] (USP40-NF35 1S)
Dexamethasone Topical Aerosol (USP40-NF35 1S)
Dexamethasone Gel (USP40-NF35 1S)
Digitalis (USP40-NF35 1S)
Doxycycline (USP40-NF35 1S)
Doxycycline Capsules (USP40-NF35 1S)
Doxycycline Tablets (USP40-NF35 1S)
Doxycycline Hyclate (USP40-NF35 1S)
Esomeprazole Strontium [NEW] (USP40-NF35 1S)
Estradiol Valerate (USP40-NF35 1S)
Flecainide Acetate (USP40-NF35 1S)
Flecainide Acetate Tablets (USP40-NF35 1S)
Indomethacin for Injection (USP40-NF35 1S)
Ipecac (USP40-NF35 1S)
Leuprolide Acetate (USP40-NF35 1S)
Loratadine Oral Solution (USP40-NF35 1S)
Loratadine Tablets (USP40-NF35 1S)
Methionine (USP40-NF35 1S)
Methyldopa (USP40-NF35 1S)
Myrrh (USP40-NF35 1S)
Nicotine Transdermal System (USP40-NF35 1S)
Nilutamide [NEW] (USP40-NF35 1S)
Nitrofurazone (USP40-NF35 1S)
Paricalcitol Capsules [NEW] (USP40-NF35 1S)
Plantago Seed (USP40-NF35 1S)
Podophyllum (USP40-NF35 1S)
Prednisone (USP40-NF35 1S)
Promethazine Hydrochloride Suppositories (USP40-NF35 1S)
Rauwolfia Serpentina (USP40-NF35 1S)
Senna Leaf (USP40-NF35 1S)
Senna Pods (USP40-NF35 1S)
Storax (USP40-NF35 1S)
Theophylline Extended-Release Capsules (USP40-NF35 1S)
Timolol Maleate (USP40-NF35 1S)
Tizanidine Tablets (USP40-NF35 1S)
Tobramycin (USP40-NF35 1S)
Tripelennamine Hydrochloride (USP40-NF35 1S)

Witch Hazel (USP40-NF35 1S)
Zaleplon Capsules (USP40-NF35 1S)
Zolpidem Tartrate (USP40-NF35 1S)

DIETARY SUPPLEMENT MONOGRAPHS

Ashwagandha Root (USP40-NF35 1S)
Powdered Ashwagandha Root (USP40-NF35 1S)
Powdered Ashwagandha Root Extract (USP40-NF35 1S)
Cascara Sagrada (USP40-NF35 1S)
Chia Seed Oil [NEW] (USP40-NF35 1S)
Coffee Fruit Dry Extract [NEW] (USP40-NF35 1S)
Eleuthero Root and Rhizome Powder Capsules [NEW] (USP40-NF35 1S)
Lactobacillus paracasei LPC-37 [NEW] (USP40-NF35 1S)
Lactobacillus rhamnosus HN001 [NEW] (USP40-NF35 1S)
Lactobacillus acidophilus La-14 [NEW] (USP40-NF35 1S)
Lactobacillus acidophilus NCFM [NEW] (USP40-NF35 1S)
Plant Stanol Esters [NEW] (USP40-NF35 1S)

EXCIPIENTS

USP and NF Excipients, Listed By Category (USP40-NF35 1S)

Briefing
Introduction
Emollient
Emulsifying Agent

NF MONOGRAPHS

Caraway (USP40-NF35 1S)
Cardamom Seed (USP40-NF35 1S)
Chocolate (USP40-NF35 1S)
Cholesterol (USP40-NF35 1S)
Sodium Lauroyl Sarcosinate [NEW] (USP40-NF35 1S)
Vanilla (USP40-NF35 1S)
White Wax (USP40-NF35 1S)
Yellow Wax (USP40-NF35 1S)

STAGE 4 HARMONIZATION

Stage 4 Harmonization

STIMULI TO THE REVISION PROCESS

STIMULI TO THE REVISION PROCESS

Evaluation of USP Melting Point Standards by
Differential Scanning Calorimetry

Fitness for Use: Decision Rules and Target
Measurement Uncertainty

Need for Clear Regulation of Pesticide

Residue Limits for Articles of Botanical
Origin

Table of Contents

U.S.Pharmacopeial Forum Vol.42 No.3

May-June. 2016

PROPOSED IRA

Proposed Interim Revision Announcements

USP MONOGRAPHS

Insulin Glargine (1-Nov-2016)
Insulin Glargine Injection (1-Nov-2016)
Pimozide (1-Nov-2016)
Pimozide Tablets (1-Nov-2016)

IN-PROCESS REVISION

In-Process Revisions

GENERAL CHAPTERS

<126> SOMATROPIN BIOIDENTITY TESTS
(USP40-NF35 1S)
<371> COBALAMIN RADIOTRACER ASSAY
(USP40-NF35 1S)
<621> CHROMATOGRAPHY (USP40-NF35 1S)
<661.3> PLASTIC COMPONENTS AND
SYSTEMS USED IN PHARMACEUTICAL
MANUFACTURING [NEW] (USP40-NF35 1S)
<1058> ANALYTICAL INSTRUMENT
QUALIFICATION [NEW] (USP40-NF35 1S)
<1661> EVALUATION OF PLASTIC PACKAGING
SYSTEMS AND THEIR MATERIALS OF
CONSTRUCTION WITH RESPECT TO THEIR
USER SAFETY IMPACT (USP40-NF35 1S)

REAGENTS, INDICATORS, AND SOLUTIONS

Reagent Specifications

Acetaldehyde Ammonia Trimer Trihydrate
[NEW] (USP40-NF35 1S)
2-Chlorobenzophenone [NEW] (USP40-NF35
1S)
1-Chloro-4-nitrobenzene [NEW] (USP40-NF35
1S)
Ethylparaben [NEW] (USP40-NF35 1S)
Lactic Acid [NEW] (USP40-NF35 1S)
L-Methionine Sulfoxide [NEW] (USP40-NF35
1S)

1-Methylimidazole [NEW] (USP40-NF35 1S)
2-Methylimidazole [NEW] (USP40-NF35 1S)
1-Naphthol (USP40-NF35 1S)
Resorcinol [NEW] (USP40-NF35 1S)
Tyrosol [NEW] (USP40-NF35 1S)

Test Solutions

0.01% Phosphoric Acid TS [NEW]
(USP40-NF35 1S)
0.02 M Phosphoric Acid TS [NEW]
(USP40-NF35 1S)

Volumetric Solutions

0.05 N Sulfuric Acid VS [NEW] (USP40-NF35
1S)

REFERENCE TABLES

Container Specifications

Containers for Dispensing Capsules and
Tablets [NEW] (USP40-NF35 1S)

Description and Solubility

Description and Solubility (USP40-NF35 1S)
Description and Solubility - A

USP MONOGRAPHS

Acetaminophen Tablets (USP40-NF35 1S)
Acetaminophen and Codeine Phosphate
Capsules (USP40-NF35 1S)
Acetaminophen and Codeine Phosphate
Tablets (USP40-NF35 1S)
Acetohexamide (USP40-NF35 1S)
Acetohexamide Tablets (USP40-NF35 1S)
Amoxicillin (USP40-NF35 1S)
Benzocaine, Butamben, and Tetracaine
Hydrochloride Topical Aerosol (USP40-NF35
1S)
Benzocaine, Butamben, and Tetracaine
Hydrochloride Gel (USP40-NF35 1S)
Benzocaine, Butamben, and Tetracaine
Hydrochloride Topical Solution (USP40-NF35
1S)

Buprenorphine and Naloxone Sublingual Tablets [NEW] (USP40-NF35 1S)
Butamben (USP40-NF35 1S)
Carisoprodol Tablets (USP40-NF35 1S)
Clavulanate Potassium (USP40-NF35 1S)
Clomipramine Hydrochloride (USP40-NF35 1S)
Clomipramine Hydrochloride Capsules (USP40-NF35 1S)
Clotrimazole (USP40-NF35 1S)
Clotrimazole Cream (USP40-NF35 1S)
Cyproheptadine Hydrochloride (USP40-NF35 1S)
Cyproheptadine Hydrochloride Oral Solution (USP40-NF35 1S)
Cyproheptadine Hydrochloride Tablets (USP40-NF35 1S)
Doxycycline for Injection (USP40-NF35 1S)
Doxylamine Succinate (USP40-NF35 1S)
Doxylamine Succinate Tablets (USP40-NF35 1S)
Eprosartan Mesylate [NEW] (USP40-NF35 1S)
Esmolol Hydrochloride (USP40-NF35 1S)
Etidronate Disodium (USP40-NF35 1S)
Etidronate Disodium Tablets (USP40-NF35 1S)
Etomidate (USP40-NF35 1S)
Etomidate Injection (USP40-NF35 1S)
Ezetimibe Tablets (USP40-NF35 1S)
Flumazenil Injection (USP40-NF35 1S)
Gluconolactone (USP40-NF35 1S)
Goserelin Implants [NEW] (USP40-NF35 1S)
Idarubicin Hydrochloride Injection (USP40-NF35 1S)
Indomethacin Sodium (USP40-NF35 1S)
Lindane (USP40-NF35 1S)
Lindane Lotion (USP40-NF35 1S)
Lindane Shampoo (USP40-NF35 1S)
Lorazepam Oral Concentrate (USP40-NF35 1S)
Metoprolol Tartrate Tablets (USP40-NF35 1S)
Naloxone Hydrochloride Injection (USP40-NF35 1S)
Nevirapine Extended-Release Tablets [NEW] (USP40-NF35 1S)
Olmesartan Medoxomil Tablets [NEW] (USP40-NF35 1S)
Ondansetron Orally Disintegrating Tablets

(USP40-NF35 1S)

Pentazocine Hydrochloride (USP40-NF35 1S)
Potassium Chloride Extended-Release Tablets (USP40-NF35 1S)
Ramipril Tablets [NEW] (USP40-NF35 1S)
Salmeterol Xinafoate (USP40-NF35 1S)
Scopolamine Hydrobromide (USP40-NF35 1S)
Theophylline in Dextrose Injection (USP40-NF35 1S)
Venlafaxine Tablets (USP40-NF35 1S)

DIETARY SUPPLEMENT MONOGRAPHS

Annatto Seed Tocotrienols Extract [NEW] (USP40-NF35 1S)
Bifidobacterium animalis ssp. lactis [NEW] (USP40-NF35 1S)
Cobamamide [NEW] (USP40-NF35 1S)
Echinacea Species Dry Extract Capsules [NEW] (USP40-NF35 1S)
Echinacea Species Dry Extract Tablets [NEW] (USP40-NF35 1S)

NF MONOGRAPHS

Neotame (USP40-NF35 1S)
Palmitic Acid (USP40-NF35 1S)

STAGE 4 HARMONIZATION

Stage 4 Harmonization

NF MONOGRAPHS

Microcrystalline Cellulose
Copovidone

STIMULI TO THE REVISION PROCESS

STIMULI TO THE REVISION PROCESS
Factors to Consider in Setting Adequate Overages of Vitamins and Minerals in Dietary Supplements

Pharmeuropa archives

Texts for comment 28.1

2.1.6. Gas detector tubes	2
2.2.2. Degree of coloration of liquids	5
2.2.37. X-ray fluorescence spectrometry	12
Acetylcysteine (0967)	16
Acetylene intermix (1 per cent) in nitrogen (2903)	21
Aluminium magnesium silicate (1388)	24
Betamethasone dipropionate (0809)	29
Carbon monoxide intermix (5 per cent) in nitrogen (2904)	35
Choline ($N\text{-}^{11}\text{C}_1$) injection (2462)	37
Diazoxide (0550)	42
Heparin calcium (0332)	46
Heparin sodium (0333)	52
Human coagulation factor IX (rDNA) powder for solution for injection (2994)	58
Ibandronate sodium monohydrate (2771)	64
Methane intermix (2 per cent) in nitrogen (2905)	68
Paracetamol (0049)	70
Phytomenadione, racemic (3011)	77
Rupatadine fumarate (2888)	81
Toxicodendron quercifolium for homoeopathic preparations (2519)	84
Vinorelbine tartrate (2107)	88

日本薬局方フォーラム

Japanese Pharmacopoeial Forum

Vol. 25 No. 1

March 2016

目 次

Contents

改正案 Revision Drafts

第十七改正日本薬局方第一追補に収載予定の改正案 (意見募集)

1. 製剤総則 1
2. 一般試験法
 - (1) 新収載
 - 3.06 レーザー回折・散乱法による粒子径測定法 1
3. 医薬品各条 (化学薬品等)
 - (1) 新収載
 - ゾニサミド 5
 - パズフロキサシンメシル酸塩 6
 - ペントバルビタールカルシウム錠 7
 - レボホリナートカルシウム水和物 8
 - (2) 既収載
 - エパルレスタット 9
 - セフチゾキシムナトリウム 9
 - バソプレシン注射液 10
 - ヒドロコルチゾン酪酸エステル 12
 - ペントバルビタールカルシウム 13
 - ポリミキシン B 硫酸塩 13
4. 医薬品各条 (生薬等)
 - (1) 既収載
 - インチンコウ 13
5. 参照紫外可視吸収スペクトル
 - ゾニサミド 14
 - パズフロキサシンメシル酸塩 14
 - レボホリナートカルシウム水和物 14
6. 参照赤外吸収スペクトル
 - ゾニサミド 15
 - パズフロキサシンメシル酸塩 15
 - レボホリナートカルシウム水和物 16
7. 参考情報
 - (1) 新収載
 - 酵素免疫測定法 17

固形製剤のプリスター包装の水蒸気透過性試験法 19

- (2) 削除
 - レーザー回折法による粒子径測定法 20

薬局方関連通知など Authority Announcements

1. 第十七改正日本薬局方英文版原案作成要項 21
2. カラム情報の開示 (医薬品各条 生薬等) について 85

国際調和 Pharmacopoeial Harmonization

1. Stage 4 案 (Official Inquiry Stage Draft)
 - (1) 試験法
 - 1) 新規
 - ① Instrumental Measurement of Coloration of Liquids 104
 - 溶液の色の機器測定法 108
 - ② Conductivity of Solutions 111
 - 溶液の導電率測定法 114

海外薬局方情報 Foreign Pharmacopoeial Information

1. トピック (翻訳情報)
 - (1) USP <905> 含量均一性試験の無差別領域の評価 117
 - (2) バイオ医薬品保存時間試験の分析対象物としてのエンドトキシン 127

標準品のご案内 Useful Information

- 日本薬局方等標準品の頒布のご案内 137
- アメリカ薬局方標準品の取次販売のご案内 150
- 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 152



Contents in English

<i>Revision Drafts</i>	
Revision Drafts for First Supplement to JP 17	
1 . General Rules for Preparations	157
2 . Official Monographs	
(1) Addition	
Calcium Levofolinate Hydrate	157
Pazufloxacin Mesilate	159
Pentobarbital Calcium Tablets	161
Zonisamide	162
(2) Revision	
Ceftizoxime Sodium	163
Epalrestat	164
Hydrocortisone Butyrate	164
Pentobarbital Calcium	165
Polymixin B Sulfate	165
Vasopressin Injection	166
3 . Official Monographs – Crude Drugs	
(1) Revision	
Artemisia Capillaris Flower	169
4 . Infrared Reference Spectra	
Calcium Levofolinate Hydrate	169
Pazufloxacin Mesilate	170
Zonisamide	170
5 . Ultraviolet-visible Reference Spectra	
Calcium Levofolinate Hydrate	171
Pazufloxacin Mesilate	171
Zonisamide	171
Drafts for JP 17	
1 . General Rules for Preparations	172
Additional Revision of the Revision Drafts for JP 17	
1 . General Tests, Process and Apparatus	
(1) Addition	
6.13 Release Test for Preparations for Cutaneous Application	174
<i>Pharmacopoeial Harmonization</i>	
1 . Official Inquiry Stage Draft	
(1) General Tests	
1) Addition	
① Instrumental Measurement of Coloration of Liquids	104
② Conductivity of Solutions	111
<i>Useful Information</i>	
PMRJ Reference Standards Ordering Information for Foreign Users	175

日本薬局方フォーラム

Japanese Pharmacopoeial Forum

Vol. 25 No. 2

June 2016

目 次

Contents

改正案 Revision Drafts

第十七改正日本薬局方第一追補に収載予定の溶出性等に関する改正案(意見募集)

1. 医薬品各条 (化学薬品等)

(1) 新収載

- アデノシン三リン酸二ナトリウム腸溶顆粒 …… 191
- イトプリド塩酸塩錠 …… 191
- イルベサルタン・アムロジピンベシル酸塩錠 …… 192
- クロペラスチンフェンジゾ酸塩錠 …… 193
- モンテルカストナトリウム顆粒 …… 193

第十七改正日本薬局方第一追補に収載予定の改正案(意見募集)

1. 製剤総則 …… 195

2. 一般試験法

(1) 既収載

- 2.46 残留溶媒 …… 195
- 6.02 製剤均一性試験法 …… 201
- 9.41 試薬・試液 …… 204

3. 医薬品各条 (化学薬品等)

(1) 新収載

- アゾセミド …… 204
- アゾセミド錠 …… 204
- イルベサルタン・アムロジピンベシル酸塩錠 …… 206
- イソフェンインスリン ヒト(遺伝子組換え)
水性懸濁注射液 …… 208
- 二相性イソフェンインスリン ヒト(遺伝子組
換え)水性懸濁注射液 …… 209
- 精製ブドウ糖 …… 211
- ブドウ糖水合物 …… 212
- 注射用ポリコナゾール …… 213
- メトトレキサート錠 …… 214
- モンテルカストナトリウム顆粒 …… 215

(2) 既収載

- アンピシリン水和物 …… 217
- クロキサシリンナトリウム水和物 …… 217

- クロラムフェニコールコハク酸エステルナトリ
ウム …… 218
- スルバクタムナトリウム …… 218
- ドキシサイクリン塩酸塩水和物 …… 218
- 無水乳糖 …… 219
- 低置換度ヒドロキシプロピルセルロース …… 220
- ヒプロメロース …… 221
- ブドウ糖注射液 …… 222
- ベラパミル塩酸塩 …… 222
- ベラパミル塩酸塩錠 …… 222
- ベンジルペニシリンカリウム …… 223
- メチルセルロース …… 224
- ラウリル硫酸ナトリウム …… 225

4. 医薬品各条 (生薬等)

(1) 既収載

- 黄連解毒湯エキス …… 226
- 乙字湯エキス …… 227
- 加味帰脾湯エキス …… 228
- カンゾウエキス …… 228
- カンゾウ粗エキス …… 228
- コウブシ …… 229
- コウブシ末 …… 229
- ゴオウ …… 229
- 牛車腎気丸エキス …… 230
- 柴胡桂枝湯エキス …… 231
- 柴朴湯エキス …… 232
- 柴苓湯エキス …… 233
- 芍薬甘草湯エキス …… 234
- 十全大補湯エキス …… 234
- 小柴胡湯エキス …… 236
- 小青竜湯エキス …… 237
- 真武湯エキス …… 238
- 大黄甘草湯エキス …… 239
- 無コウイ大建中湯エキス …… 239
- 桃核承気湯エキス …… 239
- 当帰芍薬散エキス …… 240

麦門冬湯エキス	240
八味地黄丸エキス	241
半夏厚朴湯エキス	242
防己黄耆湯エキス	242
ボウフウ	243
防風通聖散エキス	243
補中益気湯エキス	244
麻黄湯エキス	245
抑肝散エキス	246
六君子湯エキス	246
苓桂朮甘湯エキス	247
5. 参照紫外可視吸収スペクトル	
アゾセミド	248
ドキシサイクリン塩酸塩水和物	248
6. 参照赤外吸収スペクトル	
アゾセミド	249
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	249
第十七改正日本薬局方第一追補改正案の追加改定(意見募集)	
1. 医薬品各条(化学薬品等)	
(1) 新収載	
レボホリナートカルシウム水和物	250
(2) 既収載	
アモキシシリン水和物	250
第十七改正日本薬局方第一追補において 削除予定の医薬品各条等に関する改正案(意見募集)	
1. 一般試験法	
9.01 標準品	251
9.41 試薬・試液	251
2. 医薬品各条(化学薬品等)	
(1) 削除品目	
アセグルタミドアルミニウム	253
グラミシジン	253
ジギトキシン	253
ジギトキシン錠	253
ジクロフェナミド	253
ジクロフェナミド錠	253
ジノスタチン スチマラマー	253
セラペプターゼ	253
トラザミド	253
フルオキシメステロン	253
ラナトシド C	253
ラナトシド C 錠	253
ロキタマイシン	253
ロキタマイシン錠	253
3. 医薬品各条(生薬等)	
(1) 削除品目	
ロートエキス・パパペリン・アネスタミン散	253
4. 参照紫外可視吸収スペクトル	
グラミシジン	253

ジクロフェナミド	253
トラザミド	253
フルオキシメステロン	253
ロキタマイシン	253
5. 参照赤外吸収スペクトル	
ジクロフェナミド	253
トラザミド	253
フルオキシメステロン	253
ロキタマイシン	253

薬局方関連通知など *Authority Announcements*

1. 第十七改正日本薬局方第一追補の原案作成スケジュールについて	254
2. 第十七改正日本薬局方の制定等について	255
3. 第十七改正日本薬局方の制定に伴う医薬品製造販売承認申請等の取扱いについて	267
4. 日本薬局方の医薬品各条における製剤の試験方法の取扱いについて	273
5. 第十七改正日本薬局方収載標準品の供給開始時期について	274
6. 日本薬局方医薬品各条原案に係るカラムの情報の公開について(平成 28 年 3 月 1 日)	275
7. 日本薬局方医薬品各条原案に係るカラムの情報の公開について(平成 28 年 6 月 1 日)	276

国際調和 *Pharmacopoeial Harmonization*

1. Stage 4 案(Official Inquiry Stage Draft)	
(1) 各条	
1) 新規	
① Copovidone	277
コボビドン	281
2) 改正	
① Calcium Disodium Edetate	284
エデト酸カルシウムナトリウム水和物	286

海外薬局方情報 *Foreign Pharmacopoeial Information*

1. トピック(翻訳情報)	
(1) 示差熱分析法による USP 融点標準品の評価	288
(2) カスケードインパクターの適正実施基準(GCIP) 環境における装置計測の合理的なアプローチ	296
(3) カスケードインパクター適正実施基準環境における装置計測の合理的なアプローチ ((2) に対するコメントに基づく改訂)	299

標準品のご案内 *Useful Information*

日本薬局方等標準品の頒布のご案内	304
アメリカ薬局方標準品の取次販売のご案内	317
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	319

~~~~~

## Contents in English

| <u>Revision Drafts</u>                                                                  |     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>Revision Drafts on Dissolution for First Supplement to JP 17</b>                     |     |
| 1. Official Monographs                                                                  |     |
| (1) Addition                                                                            |     |
| Adenosine Triphosphate Disodium Delayed-release Granules                                | 326 |
| Cloperastine Fendizoate Tablets                                                         | 326 |
| Irbesartan and Amlodipine Besilate Tablets                                              | 327 |
| Itopride Hydrochloride Tablets                                                          | 328 |
| Montelukast Sodium Granules                                                             | 329 |
| <b>Revision Drafts for First Supplement to JP 17</b>                                    |     |
| 1. General Rules for Preparations                                                       | 330 |
| 2. General Tests, Processes and Apparatus                                               |     |
| (1) Addition                                                                            |     |
| 3.06 Laser Diffraction Measurement of Particle Size                                     | 331 |
| (2) Revision                                                                            |     |
| 9.41 Reagents, Test solution                                                            | 335 |
| 3. Official Monographs                                                                  |     |
| (1) Addition                                                                            |     |
| Azosemide                                                                               | 335 |
| Azosemide Tablets                                                                       | 336 |
| Glucose Hydrate                                                                         | 338 |
| Purified Glucose                                                                        | 339 |
| Irbesartan and Amlodipine Besilate Tablets                                              | 341 |
| Isophane Insulin Human (Genetical Recombination) Injectable Aqueous Suspension          | 344 |
| Biphasic Isophane Insulin Human (Genetical Recombination) Injectable Aqueous Suspension | 346 |
| Methotrexate Tablets                                                                    | 348 |
| Montelukast Sodium Granules                                                             | 349 |
| Voriconazole for Injection                                                              | 351 |
| (2) Revision                                                                            |     |
| Ampicillin Hydrate                                                                      | 353 |
| Benzylpenicillin Potassium                                                              | 353 |
| Chloramphenicol Sodium Succinate                                                        | 354 |
| Cloxacillin Sodium Hydrate                                                              | 354 |
| Doxycycline Hydrochloride Hydrate                                                       | 355 |
| Glucose Injection                                                                       | 356 |
| Low Substituted Hydroxypropylcellulose                                                  | 356 |
| Hypromellose                                                                            | 357 |
| Anhydrous Lactose                                                                       | 359 |
| Sodium Lauryl Sulfate                                                                   | 359 |
| Methylcellulose                                                                         | 361 |
| Sulbactam Sodium                                                                        | 362 |
| Verapamil Hydrochloride                                                                 | 363 |
| Verapamil Hydrochloride Tablets                                                         | 363 |
| 4. Official Monographs—Crude Drugs                                                      |     |
| (1) Revision                                                                            |     |
| Cyperus Rhizome                                                                         | 364 |
| Powdered Cyperus Rhizome                                                                | 365 |
| Glycyrrhiza Extract                                                                     | 365 |
| Crude Glycyrrhiza Extract                                                               | 365 |
| Oriental Bezoar                                                                         | 366 |
| Saposhnikovia Root and Rhizome                                                          | 367 |
| 5. Infrared Reference Spectra                                                           |     |
| Azosemide                                                                               | 367 |
| Low Substituted Hydroxypropylcellulose                                                  | 368 |
| 6. Ultraviolet-visible Reference Spectra                                                |     |
| Azosemide                                                                               | 368 |
| Doxycycline Hydrochloride Hydrate                                                       | 368 |
| 7. General Information                                                                  |     |
| (1) Addition                                                                            |     |
| Moisture Permeability Test for Blister Packaging of Solid Preparations                  | 369 |
| (2) Deletion                                                                            |     |
| Laser Diffraction Measurement of Particle Size                                          | 370 |
| <b>Additional Revision of the Revision Drafts for First Supplement to JP 17</b>         |     |
| 1. Official Monographs                                                                  |     |
| (1) Addition                                                                            |     |
| Amoxicillin Hydrate                                                                     | 371 |
| <hr/> <b>Pharmacopoeial Harmonization</b> <hr/>                                         |     |
| 1. Official Inquiry Stage Draft                                                         |     |
| (1) Monographs                                                                          |     |
| 1) Addition                                                                             |     |
| ① Copovidone                                                                            | 277 |
| 2) Revision                                                                             |     |
| ① Calcium Disodium Edetate                                                              | 284 |
| <hr/> <b>Useful Information</b> <hr/>                                                   |     |
| PMRJ Reference Standards Ordering Information for Foreign Users                         | 372 |

### 의약품 표준품의 분양

식품의약품안전처에서는 시험검사 등에 필요한 표준품의 안정적인 공급을 통하여 제약업계 등의 의료제품 품질관리에 도움이 되도록 표준품을 제조·확립하고 있으며, 현재 화학의약품표준품(마약류표준품 포함), 생물학의약품표준품, 생약표준품(표준생약, 지표성분), 체외진단용 의료기기표준품을 분양하고 있다. 구체적인 정보는 ‘2016 식약처 표준품 종합안내서’ 에서 확인할 수 있으며, 식품의약품안전처 홈페이지(www.mfds.go.kr) → 알림 → 표준품에서도 찾아볼 수 있다. 식약처의 표준품 분양과 관련하여 문의사항 및 개선사항 등의 의견을 받고자 한다.

#### 1. 의약품 표준품 신규분양 목록

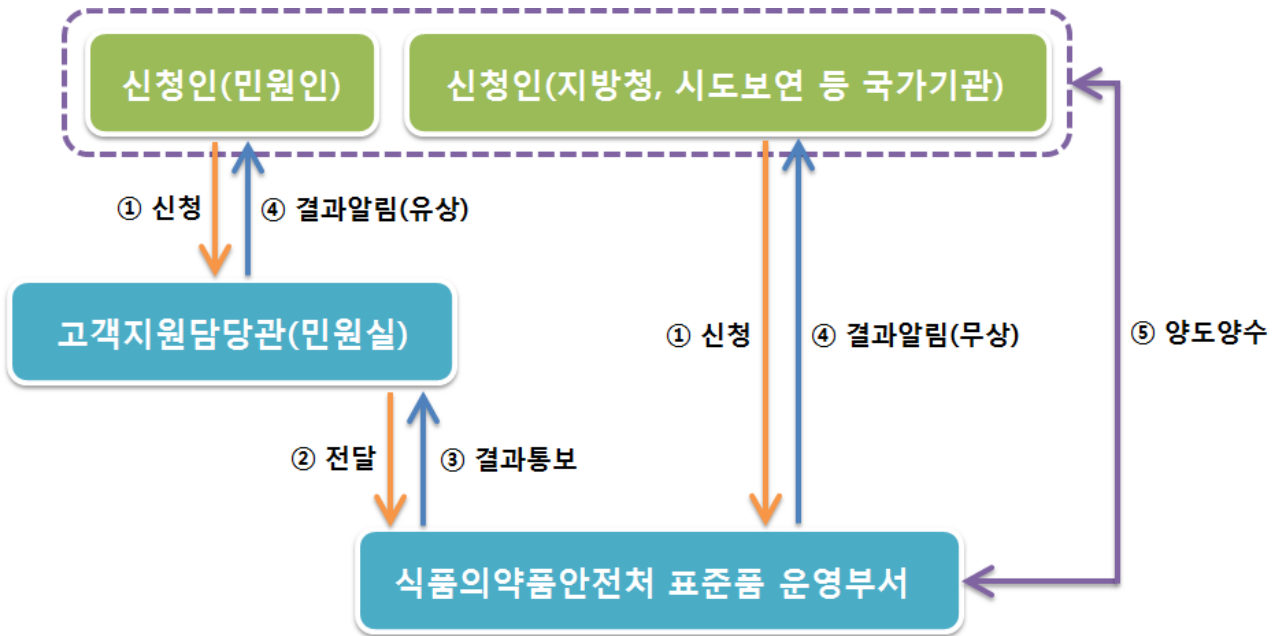
| 연번 | 품명(한글명)                          | 관리번호       | 구분 | 포장단위        | 함량           | 단가(원)   |
|----|----------------------------------|------------|----|-------------|--------------|---------|
| 1  | 아데포비어디피복실<br>Adefovir Dipivoxil  | MFDS 15-06 | 일반 | 200 mg/vial | 98.2 (as is) | 200,000 |
| 2  | 구연산알베린<br>Alverine Citrate       | MFDS 15-08 | 일반 | 200 mg/vial | 98.6 (as is) | 100,000 |
| 3  | 아라키드산<br>Arachidic Acid          | MFDS 15-09 | 일반 | 200 mg/vial | 99.8 (as is) | 60,000  |
| 4  | 베헨산<br>Behenic Acid              | MFDS 15-10 | 일반 | 200 mg/vial | 90.3 (as is) | 80,000  |
| 5  | 케노데옥시콜산<br>Chenodeoxycholic Acid | MFDS 15-11 | 일반 | 200 mg/vial | 98.3 (as is) | 100,000 |
| 6  | 실니디핀<br>Cilnidipine              | MFDS 15-12 | 일반 | 200 mg/vial | 99.9 (as is) | 200,000 |
| 7  | 시티콜린<br>Citicoline               | MFDS 15-13 | 일반 | 200 mg/vial | 90.9 (as is) | 50,000  |
| 8  | 도데칸산<br>Dodecanoic Acid          | MFDS 15-14 | 일반 | 200 mg/vial | 99.5 (as is) | 90,000  |
| 9  | 게피티니브<br>Gefitinib               | MFDS 15-15 | 일반 | 200 mg/vial | 97.4 (as is) | 50,000  |
| 10 | 헵타데칸산<br>Heptadecanoic Acid      | MFDS 15-17 | 일반 | 200 mg/vial | 98.3 (as is) | 60,000  |
| 11 | L-시스테인<br>L-Cysteine             | MFDS 15-18 | 일반 | 200 mg/vial | 98.8 (as is) | 290,000 |
| 12 | 레르카니디핀염산염<br>Lercanidipine HCl   | MFDS 15-19 | 일반 | 200 mg/vial | 99.9 (as is) | 200,000 |
| 13 | L-히스티딘<br>L-Histidine            | MFDS 15-20 | 일반 | 200 mg/vial | 99.9 (as is) | 300,000 |
| 14 | 리토콜산<br>Lithocholic Acid         | MFDS 15-22 | 일반 | 200 mg/vial | 99.9 (as is) | 100,000 |
| 15 | 록소프로펜<br>Loxoprofen              | MFDS 15-23 | 일반 | 200 mg/vial | 99.9 (as is) | 300,000 |

| 연번 | 품명(한글명)                                   | 관리번호          | 구분 | 포장단위        | 함량           | 단가(원)     |
|----|-------------------------------------------|---------------|----|-------------|--------------|-----------|
| 16 | L-피로글루탐산<br>L-Pyroglutamic Acid           | MFDS 15-24    | 일반 | 200 mg/vial | 98.9 (as is) | 50,000    |
| 17 | 염화리소짐<br>Lysozyme Chloride                | MFDS 15-25    | 일반 | 200 mg/vial | 93.6 (as is) | 90,000    |
| 18 | 마데카신산<br>Madecassic Acid                  | MFDS 15-26    | 일반 | 200 mg/vial | 85.7 (as is) | 50,000    |
| 19 | p-아미노페놀<br>p-Aminophenol                  | MFDS 15-27    | 일반 | 200 mg/vial | 99.5 (as is) | 300,000   |
| 20 | 프레가발린<br>Pregabalin                       | MFDS 15-28    | 일반 | 200 mg/vial | 99.7 (as is) | 130,000   |
| 21 | 프로피베린염산염<br>Propiverine HCl               | MFDS 15-29    | 일반 | 200 mg/vial | 99.6 (as is) | 70,000    |
| 22 | 레바미피드<br>Rebamipide                       | MFDS 15-30    | 일반 | 200 mg/vial | 98.5 (as is) | 90,000    |
| 23 | 솔리페나신속신산염<br>Solifenacin Succinate        | MFDS 15-31    | 일반 | 200 mg/vial | 99.8 (as is) | 100,000   |
| 24 | 알릴이소프로필아세틸우레아<br>Allylisopropylacetylurea | MFDS 15-07    | 향정 | 200 mg/vial | 98.1 (as is) | 50,000    |
| 25 | 부프레노르핀염산염<br>Buprenorphine HCl            | MFDS 15-01    | 향정 | 100 mg/vial | 99.9 (as is) | 2,200,000 |
| 26 | 펜타닐시트르산염<br>Fentanyl Citrate              | MFDS 15-03    | 마약 | 100 mg/vial | 99.9 (as is) | 1,200,000 |
| 27 | 플루디아제팜<br>Fludiazepam                     | MFDS 15-04    | 향정 | 100 mg/vial | 99.6 (as is) | 1,400,000 |
| 28 | 로르메타제팜<br>Lormetazepam                    | MFDS 15-05    | 향정 | 100 mg/vial | 99.5 (as is) | 1,200,000 |
| 29 | 진피(陳皮)<br>Citrus reticulataBlanco         | 진피CIRE2015-01 | 생약 | 3 g/vial    |              | 11,200    |
| 30 | 진피(陳皮)<br>Citrus unshiuMarkovich          | 진피CIUN2015-01 | 생약 | 3 g/vial    |              | 11,200    |



## 2. 의약품 표준품 분양절차

### 1) 표준품 분양신청 처리 절차도



### 2) 처리 절차 안내

#### 가. 분양 신청

- 고객지원담당관실 방문, 우편 또는 팩스 신청

363-700 충북 청주시 흥덕구 오송읍 오송생명2로 187  
 오송보건의료행정타운 식품의약품안전처 고객지원담당관  
 전화 043-719-1016, 팩스 043-719-1000

- 인터넷 신청 : 전자민원창구(<http://ezdrug.mfds.go.kr>) > 로그인 > 민원신청

#### 나. 분양 신청 처리결과 알림

표준품 운영부서(의약품연구과, 생약연구과)에서 접수된 분양신청서를 검토한 후 분양신청처리결과(분양품목, 포장단위, 수수료 등)를 고객지원담당관실을 통해 신청인에게 회신(우편발송)

#### 다. 표준품의 양도·양수

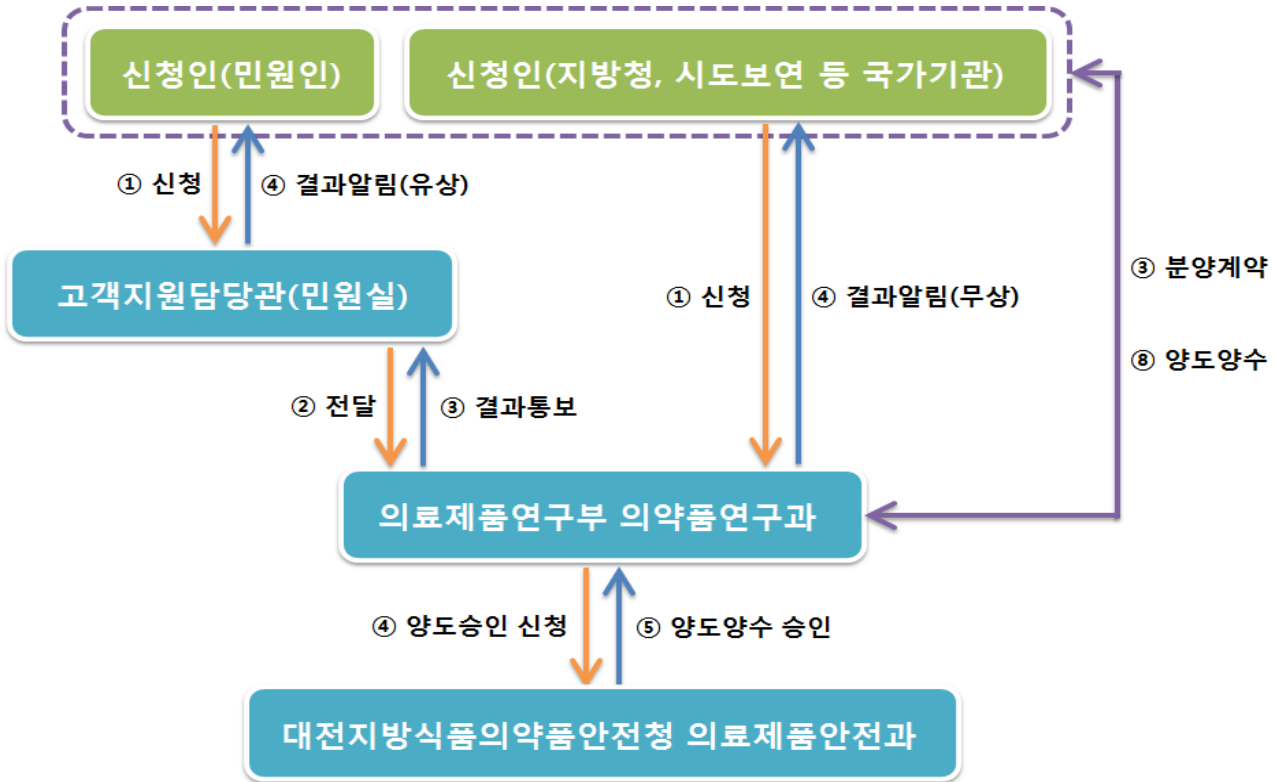
분양신청 처리결과를 안내받은 신청인은 담당자와 양도·양수 일정 확인 후 방문

- 구비서류

- 분양인수증
- 수입인지
  - 우표형 : 우체국 또는 오송생명과학단지 내 우리은행에서 현금 결제
  - 전자 : 전용구매사이트([www.e-revenuestamp.or.kr](http://www.e-revenuestamp.or.kr))에서 계좌이체 또는 카드 결제
- 신분증

### 3. 마약류 의약품 표준품 분양절차

#### 1) 표준품 분양신청 처리 절차도



#### 2) 처리 절차 안내

##### 가. 분양 신청

- 고객지원담당관실 방문, 우편 또는 팩스 신청

363-700 충북 청주시 흥덕구 오송읍 오송생명2로 187  
 오송보건의료행정타운 식품의약품안전처 고객지원담당관  
 전화 043-719-1016, 팩스 043-719-1000

- 인터넷 신청 : 전자민원창구(<http://ezdrug.mfds.go.kr>) > 로그인 > 민원신청
- 구비서류

**※ 필요 서류**

- 1) '마약류취급자허가증'사본
  - 허가종별: 제조업자, 수출입업자, 학술연구자 등
- 2) '마약류취급자의 예외적인 마약류 취급승인[관련서식3] 공문서 사본
  - 학술연구자의 경우 해당사항 없음

\* 상기 문서들은 식품의약품안전처 마약정책과에서 받음(043-719-2809)

- 3) '분양계약서[관련서식4] 사본
  - 원료물질과 마약·향정·대마를 함께 분양신청 하는 경우, 계약서는 따로 작성

나. 분양 신청 처리결과 알림

표준품 운영부서(의약품연구과, 생약연구과)에서 접수된 분양신청서를 검토하여 관할 지방청(대전지방식품의약품안전청 의료제품안전과)으로 양도승인을 신청하고, 대전지방청은 승인요청 서류를 검토 후 분양신청처리결과(분양품목, 포장단위, 수수료 등)를 고객지원담당관실을 통해 신청인에게 회신(우편발송)

다. 표준품의 양도·양수

분양신청 처리결과를 안내받은 신청인은 담당자와 양도·양수 일정 확인 후 방문

- 구비서류

※ 준비할 서류 등

- 1) 통보서에 명시된 금액의 수입인지
- 2) 분양인수증 [관련서식7]
- 3) 분양신청인이 서명한 계약서 원본 [관련서식4]
- 4) '마약구입서·마약판매서' [관련서식8, 마약에 한함]
- 5) 마약류 운반을 위한 잠금장치가 부착된 운반기구

3) 찾아오시는 길



- ① 방문증 수령  
(‘오송생명과학단지 지원센터’  
1층 안내데스크)
- ② 표준품 수령  
(의약품연구과 또는 생약연구과)

3. 관련 서식

1) 분양신청서 [의약품 등의 표준품 관리 규정 별지 제1호 서식]

| <b>의약품 등의 표준품 분양신청서</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                           |      |                                              | 처리기간<br>7일<br>(마약류표준품 : 14일) |                                   |      |      |      |      |    |      |  |  |  |  |  |  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|------|----------------------------------------------|------------------------------|-----------------------------------|------|------|------|------|----|------|--|--|--|--|--|--|
| 신청인                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | ① 기관명                                     |      | ② 성명                                         | 대표자 :                        |                                   |      |      |      |      |    |      |  |  |  |  |  |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                           |      |                                              | 신청인 :                        |                                   |      |      |      |      |    |      |  |  |  |  |  |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | ③ 전화번호                                    |      | ④ 팩스                                         |                              |                                   |      |      |      |      |    |      |  |  |  |  |  |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | ⑤ 주소                                      |      |                                              |                              |                                   |      |      |      |      |    |      |  |  |  |  |  |  |
| 표준품<br>구분                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | <input type="checkbox"/> 화학의약품표준품         |      | <input type="checkbox"/> 마약류표준품<br>(원료물질 포함) |                              | <input type="checkbox"/> 생물의약품표준품 |      |      |      |      |    |      |  |  |  |  |  |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | <input type="checkbox"/> 생약표준품            |      | <input type="checkbox"/> 화장품표준품              |                              | <input type="checkbox"/> 의약품표준품   |      |      |      |      |    |      |  |  |  |  |  |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | <input type="checkbox"/> 체외진단용<br>의료기기표준품 |      |                                              |                              |                                   |      |      |      |      |    |      |  |  |  |  |  |  |
| <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 16.6%;">일련번호</th> <th style="width: 16.6%;">관리번호</th> <th style="width: 16.6%;">표준품명</th> <th style="width: 16.6%;">포장단위</th> <th style="width: 16.6%;">수량</th> <th style="width: 16.6%;">사용목적</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="height: 150px;"></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> |                                           |      |                                              |                              |                                   | 일련번호 | 관리번호 | 표준품명 | 포장단위 | 수량 | 사용목적 |  |  |  |  |  |  |
| 일련번호                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 관리번호                                      | 표준품명 | 포장단위                                         | 수량                           | 사용목적                              |      |      |      |      |    |      |  |  |  |  |  |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                           |      |                                              |                              |                                   |      |      |      |      |    |      |  |  |  |  |  |  |
| <p>「의약품 등의 표준품 관리 규정」에 따라 위와 같이 표준품 분양을 신청합니다.</p> <p style="margin-left: 200px;">             년      월      일<br/>             신청인                      (서명 또는 인)           </p>                                                                                                                                                                                                                                                            |                                           |      |                                              |                              |                                   |      |      |      |      |    |      |  |  |  |  |  |  |

2) 국제분양신청서



MINISTRY OF FOOD AND DRUG SAFETY  
National Institute  
of Food and Drug Safety Evaluation

**National Institute of Food & Drug Safety Evaluation (NIFDS)**  
Osong Health Technology Administration Complex, 187,  
Osongsaengmyeong 2-ro, Osong-eup, Heungdeok-gu, Cheongju-si,  
Chungcheongbuk-do, 28159, Korea  
Tel : +82-43-719-4703, Fax : +82-43-719-4700

## Agreement

This Agreement has been approved for use by National Institute of Food & Drug Safety Evaluation, referred to herein as “NIFDS” for the request of Korean National Biological Reference Standards (“Product”)

|             |  |
|-------------|--|
| Product     |  |
| Quantity    |  |
| Recipient   |  |
| Institution |  |

The Product is provided in the understanding that it is to be used solely for the production of biologics and that the product will only be used by Recipient’s investigator in his/her laboratory for the particular project specified below:

Description of Project (attach documents if necessary):

-  
-

If you agree with the above, please sign and return a copy of this letter to NIFDS for their laboratory records and the product will be sent to you. The Product is supplied without charge, but shipping and related costs are the responsibility of the Recipient. As a result, the product will only be shipped if you provide a Federal Express (or other appropriate courier service) account number.

**AGREED AND ACCEPTED:**

**Recipient’s Investigator and Title:** \_\_\_\_\_

Date: \_\_\_\_\_ Signature: \_\_\_\_\_

**Recipient’s Shipping address:** \_\_\_\_\_

E-mail address: \_\_\_\_\_

Recipient’s courier account number & name: \_\_\_\_\_

**Authorized Official and Title :** \_\_\_\_\_

Date: \_\_\_\_\_ Signature: \_\_\_\_\_

**Contact address of Authorized Official :**

Biologics Research Division, NIFDS  
Osong Health Technology Administration Complex, 187  
Osongsaengmyeong 2-ro, Osong-eup, Heungdeok-gu, Cheongju-si  
Chungcheongbuk-do, 28159, Korea  
Tel : +82-43-719-4703, Fax : +82-43-719-4700





# 청렴하고 깨끗한 식약처 우리함께 만들어가요!

## 1. 우리는! 청렴한 식약처를 위해 7대 수칙을 지키도록 하겠습니다.

나는 **청렴하고 깨끗한 식약처** 를 만들기 위한 7대 수칙을 지켜서 **깨끗한 공직문화**를 이루는 데 앞장서겠습니다.

- 하나.** 나는 국민을 섬기고 봉사하는 친절하고 청렴한 공직자가 되겠습니다.
- 둘.** 나는 공정한 직무수행을 저해하는 부당한 지시를 하지도 따르지도 않겠습니다.
- 셋.** 나는 직무관련자로부터 금품·선물·향응·편의 등을 요구하지도 받지도 않겠습니다.
- 넷.** 나는 자연·학연·혈연·종교 등을 이유로 특혜나 차별을 하지 않겠습니다.
- 다섯.** 나는 직위를 이용한 이권 개입이나 부당한 이익을 위해 알선과 청탁을 하지도 받지도 않겠습니다.
- 여섯.** 나는 국가 예산을 목적에 맞게 사용하고, 공용물이나 직무관련 정보는 공적인 용도로만 사용하겠습니다.
- 일곱.** 나는 내부공익신고를 적극 장려하여 투명하고 청렴한 식약처가 되는데 앞장서겠습니다.

## 2. 여러분! 부조리 신고 및 공익신고를 통해 부당한 업무처리나 금품요구 등 부조리 사례가 있을 경우 신고하여 주십시오



**【공직자 부조리 및 공익신고안내】 \*\* 신고자 및 신고내용은 보호됩니다.**

- ▶ 부조리 신고 : 식약처 홈페이지 "국민신문고 > 공직자 부조리 신고" 코너
- ▶ 공익 신고 : 식약처 홈페이지 "국민소통 > 신고센터 > 부패·공익신고 상담" 코너



## 대한민국약전포럼 (Vol. 13, No. 1) Korean Pharmacopoeial Forum

---

발행일 : 2016년 6월 30일

발행인 : 손여원

편집위원 : 홍성화, 신원, 이종필, 양성준, 김남희(식품의약품안전평가원)

강찬순, 김길수, 이민화 (한국보건공정서연구회)

김병후 (한미약품)

김영관 (국제약품)

김완수 (일동제약)

김혜수 (한풍제약)

박선영 (보령바이오파마(주))

백완숙 (한국의약품시험연구원)

이강만 (이화여자대학교)

이영우 (팜클)

장승엽 (뉴젠팜)

전인구 (동덕여자대학교)

조정환 (숙명여자대학교)

발행처 : 식품의약품안전평가원

---

우)28159 충청북도 청주시 흥덕구 오송읍 오송생명2로 187 식품의약품안전평가원  
의료제품연구부 의약품연구과

Tel : 043-719-4616, Fax : 043-719-4600

Korean Pharmacopoeial Forum

