

수입소분원료의약품의 품질검사 검토

- 노스카핀과 간장농축엑스 -

독성약품과

오 세 중 · 최 선 희 · 정 애 희 · 조 해 전 · 백 수 현 · 김 명 희

A Study on Quality Control of the Imported Raw Materials - Noscapine and Concentrated Liver Extract -

Division of Toxicopharmaceutics

Sea-Jong Oh, Seon-Hee Choi, Ae-Hee Chung, Hae-Jeon Cho,
Soo-Hyun Baek, and Myung-Hee Kim

= Abstract =

The specifications of noscapine and concentrated liver extract which have some problems in the quality control were investigated.

It was found out the assay of noscapine in raw materials by the non-aqueous titration method has been influenced by the content of chloride ion. So, the noscapine analysis method by HPLC was examined as appropriate official method.

Among the contents of cyanocobalamine in concentrated liver extracts, some remarkably different data were found. For the preparation of concentrated liver extract, the origin of the used animal should be specified as bovine or pork with their cyanocobalamine contents because the content of cyanocobalamine in pork-derived concentrated liver extract was about one of tenth of that of bovine.

서 론

노스카핀은 narcotine이라고도 불리는 아편알칼로이드의 한 성분으로 중추신경계에 작용하여 기침반사를 억제하는 진해제로서,¹⁾ 모르핀과는 달리 금단현상이나 탐닉현상 등의 부작용이 없어 마약이나 향정신성

의약품으로서 규제받지 않고 기관지 천식 등의 치료와 종합감기약 등에 주로 처방되는 성분이다.²⁾

노스카핀의 함량 분석방법에는 다양한 용매, 컬럼, 검출방법을 이용한 HPLC법³⁻⁵⁾과 GC/MS⁶⁾, Capillary electrophoresis법⁷⁾ 등이 보고되어 있다.

원료약품으로서의 노스카핀에 대한 대한약전⁸⁾의 규정은 비수적정법으로 분석하도록 되어 있으나 수입된

원료 노스카핀중에는 공정서법인 비수적정법으로 정량 하던 함량이 70% 정도밖에 안되는 제품이 있어 그 원인을 알아보려고 하였다.

HPLC에 의한 분석법과 비수적정법에 영향을 미치는 요인을 조사하던 중 상기의 제품이 대한약전 제 7개정에 새로 추가된 염화물시험항목에서 기준(200ppm)이상의 과량의 염화물이 검출됨에 따라 염소이온농도와 비수적정에 의한 노스카핀 함량 수치에 대한 영향을 검토하였다.

간장농축엑스는 돼지 또는 소의 간장추출물로 간장 및 순환계 치료에 사용되는 제제의 원료의약품으로 수입, 소분 판매되고 있으며 여러 간장기원 생약들과 함께 식품의약품안전청고시⁹⁾에 수재되어 있다. 저자들은 수입소분원료의약품의 품질검사를 하던중 시아노코발라민 함량이 규격기준(135 μ g 이상/g)의 10% 정도로 부적합한 제품이 있어 현 식품의약품안전청고시기준의 적용에 대한 적정여부를 검토하였기에 보고하고자 한다.

재료 및 방법

1. 시 료

1996 - 1998년에 수거된 노스카핀 원료 7건, 정량용 염산노스카핀 1건, 정량용 노스카핀 1건을 사용하였다.

또한 간장농축엑스의 실험에는 도축장에서 구한 소와 돼지의 간 각 2건과 1997년에 수거된 간장농축엑스 6건을 사용하였다.

2. 시 약

methanol, acetone는 HPLC용을, acetone, glacial acetic acid, acetic acid anhydride,

hydrochloric acid, perchloric acid, nitric acid, silver nitrate 등은 GR급을 사용하였다.

3. 기 기

vacuum rotary evaporator(Büchi), titrator(Mettler Toledo DL55), ion chromatograph(Dionex DX-30), high performance liquid chromatograph(Waters)를 이용하였다.

4. 실험방법

4-1. 노스카핀

4-1-1. 함량시험

비수적정법은 대한약전 제 7개정에 따라 실시하였다. 각각의 시료 0.8g을 정밀하게 달아 빙초산 30ml에 녹인 후 자동적정기를 이용하여 0.1N 과염소산으로 적정하였다.

HPLC법은 Table 1의 조건에 따라 실시하였다.

4-1-2. 염화물 시험

- 1) 대한약전의 염화물시험 - 시료 약 0.7g을 아세트톤 20ml에 녹이고 묽은 질산 6ml 및 물을 넣어 50ml로하여 검액으로 하고, 비교액은 0.01N HCl 0.4ml, 0.8ml, 1.2ml에 아세트톤 20ml, 묽은 질산 6ml 및 물을 넣어 50ml로 하였다. 검액 및 비교액에 질산은 시액 1ml씩 넣어 섞고 직사광선을 피하여 5분간 방치한 다음 흑색배경을 써서 네슬러관의 위 또는 옆에서 관찰하여 혼탁을 비교하였다.
- 2) Ion chromatograph법 - 시료 20mg을 H₂O 100ml에 현탁시킨 후 초음파추출하고 여과한 후 table 2의 조건에 따라 Ion chromatograph

Table 1. Analytical Condition of HPLC

Column	Grom-Sil 100 ODS-OAB (150 x 3 mm)
Detector	Waters 486 (280nm)
Injector	U6K injector
Pump	Waters 510
Flow rate	0.3ml/min
Injection volume	10 μ l
Mobile phase	acetonitrile/water (40/60 v/v%)

Table 2. Analytical Condition of Ion-LC

Column	AS4A-SC
Eluent	1.8mM Na ₂ CO ₃ + 1.7mM NaHCO ₃ 2.0ml/min
Carrier gas	N ₂
Reagent	25mM H ₂ SO ₄ 3ml/min
Detector	Conductivity
Pressure	1440 psi
Back ground	15 ~ 20 μ S
Injection volume	100 μ l

실시하였다.

4-1-3. 비수적정법에 영향을 미치는 염화물 농도

정량용 노스카핀 표준품 0.5g을 정밀하게 달아 빙초산 50ml에 녹인 후 2% HCl(in MeOH)을 각각 50 μ l, 125 μ l, 250 μ l, 500 μ l, 1000 μ l 씩 가하고 자동 적정기를 이용하여 0.1N 과염소산으로 적정하였다.

따로 2% HCl(in methanol) 대신 methanol 1ml을 넣어 같은 방법으로 적정하였다.

4-2. 간장농축엑스

소와 돼지의 생간을 각각 분쇄기를 사용하여 분쇄한 후 감압건조하여 사용하였으며, 각각의 시료는 USP 23의 비타민 B₁₂ assay에 준하여 비타민 B₁₂의 함량을 측정하였다.

결과 및 고찰

1. 노스카핀

노스카핀은 대한약전 수재의약품으로서 함량시험법은 비수적정법을 채택하고 있다. 중국으로부터 수입된 제품중의 일부가 비수적정법에 의한 함량이 70%정도로 기준(98.0% 이상)에 크게 부적합하였으며, table 3에서와 같이 HPLC법으로 정량한 함량과도 많은 차이가 있었다.

또한 부적합의 원인을 찾기 위해 기타 순도를 검사한 결과 대한약전 제 7개정의 염화물 시험에 부적합하였으며(기준 200ppm이하), 이것을 확인하고자 부적

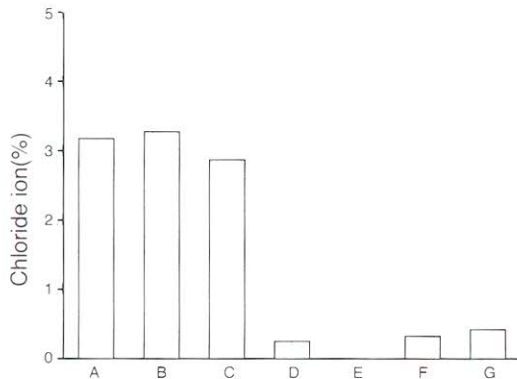


Fig. 1. The contents of chloride ion in noscapines by ion chromatography.

합시료와 정량용 염산 노스카핀, 노스카핀 표준품을 ion chromatograph법으로 염소이온의 농도를 측정하여 비교한 결과 Fig. 1에 나타낸 바와 같이 부적합 시료에서는 많은 양의 염소이온이 검출되었으며 용점도 다소 낮았다(table 3). 따라서 염화물 함량이 비수적정법에 영향을 미치는 지의 상관성을 보기위하여 염산을 일정량씩 가한 후 비수적정을 한 결과를 Fig. 2에 나타내었다. 염소이온의 함유량이 증가함에 따라 측정된 노스카핀의 함량이 비례적으로 감소함을 알 수 있었다.

2. 간장농축엑스

포유동물의 간으로부터 제조된 간장농축엑스의 품질 검사중 독일로부터 수입된 간장농축엑스의 함량시험 결과 시아노코발라민이 기준의 10% 정도로 함량이 크게 부적합하여 제품 분류상의 오류가 있을 것으로 사

Table 3. Analytical Results of Noscapine Raw Materials by HPLC and Non-Aqueous Titration

Sample	Melting Point(°C)	Contents of Noscapine (%)	
		by HPLC	by Non-Aqueous Titration
A	170.8	93.5	71.5
B	169.4	94.1	71.1
C	172.3	93.7	72.8
D	175.3	99.3	99.7
E	175.4	99.0	99.6
F	175.6	99.4	99.7
G	175.4	99.1	99.9

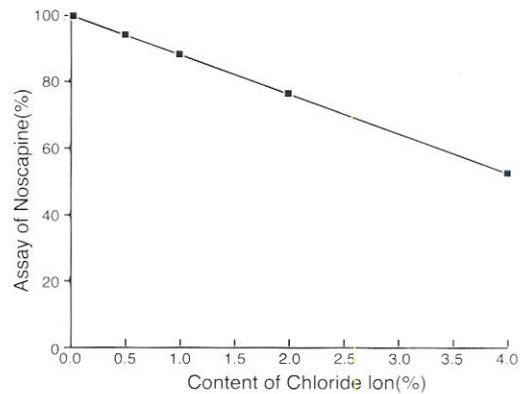


Fig. 2. The relationship between the contents of chloride ion and the assay of noscapine by non-aqueous titration.

료되어 유사제품의 규격기준 등을 비교검토하였다. 포유동물의 간으로부터 제조한 간장기원 생약에는 간장엑스, 간장농축엑스, 건조간장분말 등이 있으며, 주로 간장보호용 영양제의 제조에 사용된다. 이들 간장기원 생약의 규격기준은 table 4.와 같으며 성분중 비타민 B₁₂의 함량이 비교적 현격한 차이를 나타내고 있다. 부적합한 간장농축엑스의 함량결과는 table 4.의 어느 것보다도 규격이 일치하지 않아서 제조국으로부터 기원을 확인한 결과 기원동물이 돼지임을 알 수 있었다. 이에 저자들은 기원동물에 따라 비타민 B₁₂의 함량에 차이가 있을 것으로 사료되어 도축장으로부터 구한 소와 돼지의 생간중의 비타민 B₁₂의 함량을 측정하여 결과 각각 1.19 μ g/g(소)와 1.16 μ g/g(돼지)으로 별다른 차이가 없었으며 이것은 건조간장분말중의 비타민 B₁₂의 함량이 소와 돼지에서 각각 2.3 μ g/g와 2.4 μ g/g으로 두 기원동물간에 큰 차이가 없는 것과 일치한다. 그러나 간장농축엑스의 경우 vitamin B₁₂의 함량이 소의 경우는 135 μ g/g인 반면 돼지의 경우는 11.2 ~ 15.2 μ g/g으로 10배이상의 현격한 차이를 보여(table 5) 제조공정을 거치면서 두 기원동물간의 vitamin B₁₂ 함량에 차이가 나타나는 것으로 사료되었다.

독일로부터 수입된 간장농축엑스의 경우 기원동물이 소에서 돼지로 바뀌면서 vitamin B₁₂의 함량이 부적합한 것으로 추정되며 이것은 1996년 유럽의 소에서 인체의 치명적인 영향을 주는 광우병이 발견됨에 따라 식품, 의약품 및 화장품에서 유럽산 소를 재료로 만든 원료의 사용이 규제됨으로써 간장기원생약의 기원동물이 바뀐 것으로 사료되며, 간장기원생약중 특히 간장

농축엑스의 경우 그 기준이 현격히 달라지므로 이에 대한 기준검토 및 기원동물에 대한 규정이 필요할 것으로 사료된다.

결 론

수입소분원료의약품중 부적합판정이 있었던 노스카핀과 간장농축엑스의 부적합 요인을 검토하여 본 결과:

1. 대한약전상의 노스카핀의 함량시험은 비수적정에 의한 방법으로 규정되어 있으나 염화물 등의 오염물질의 영향을 심각하게 받을 수 있어 HPLC에 의한 방법을 병행하도록 하는 것이 타당할 것으로 사료된다.
2. 간장농축엑스의 함량기준중 시아노코발라민의 함량부족으로 부적합하였던 것은 간장을 채취하였던 기원동물이 소에서 돼지로 교체함으로 발생한 것으로 추정됨으로 기준중에 시아노코발라민의 함량과 더불어 기원동물을 소 또는 돼지등으로 지정하는 것에 대하여 검토해야할 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

- 1) Clarke's Isolation and Identification of Drugs, 2nd Ed., London the Pharmaceutical Press, 827 (1986)
- 2) Remington's Pharmaceutical Science, 17th Ed., Mark, 871 (1985)

Table 4. Specifications of Liver-derived raw materials

raw material	source	assay(/g)					Remark
		vitamin B ₂	vitamin B ₁₂	nitrogen	nicotinic acid	choline	
liver extract	aqueous liver extract of mammals	-	not less than 4 μ g	-	-	-	KFDA regulation
concentrated liver extract	heat stable aqueous liver extract of mammals	-	not less than 135 μ g	not less than 8%	-	-	"
dried liver powder	dried liver powder of mammals under 60 $^{\circ}$ C	not less than 50 μ g	-	-	not less than 250 μ g	not less than 10mg	"

Table 5. Contents of Vitamin B₁₂ in Liver-derived raw materials

Sample	Source	Assay Results (/g)			
		vitamin B ₂	vitamin B ₁₂	nicotinic acid	choline
A dessicated liver powder	pork	53.6 μ g	2.4 μ g	252.4 μ g	10.4 μ g
B dried liver powder	bovine	52.3 μ g	2.3 μ g	251.4 μ g	10.6 μ g
C fresh liver	pork		1.16 μ g		
D fresh liver	bovine		1.19 μ g		
E concentrated liver extract	bovine	240.0 μ g	135.0 μ g	1.1mg	16.0mg
F concentrated liver extract	pork	245.0 μ g	11.2 μ g	1.2mg	17.3mg
G concentrated liver extract	pork		15.2 μ g		
H concentrated liver extract	pork		15.1 μ g		

- 3) Johansson M., Eksborg S. and Arbin A. : Determination of noscapine in plasma by liquid chromatography. *J. Chromatogr.* 8:275(2), 355-366 (1983)
- 4) Haikala V. : New sensitive method to determination noscapine in serum by reversed-phase liquid chromatography. *J. Chromatogr.* 8:337(2), 429-433 (1985)
- 5) Lucangioli S., Fernandez Otero G., Rodriguez V. and Carducci C. N. : Determination of noscapine, hexylresorcinol and anethol in cough lozenges by liquid chromatography. *Boll. Chim. Farm.* 135(6), 387-390 (1996)
- 6) Paul B. D., Dreka C., Knight E. S. and Smith M. L. : Gas chromatographic/mass spectrometric detection of narcotine, papaverine and thebaine in seeds of *Papaver somniferum*. *Planta Med.* 62(6), 544-547 (1996)
- 7) Bjornsdottir I. and Hansen S. H. : Determination of opium alkaloids in crude opium using non-aqueous capillary electrophoresis. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 13(2), 1473-1481 (1995)
- 8) 대한약전 제 7개정, 보건복지부, 86-87 (1997)
- 9) 의약품등 기준 및 시험방법 제 2개정, 식품의약품 안전청, 1205 (1998)