

## 国産原料薬品の品質에 관한 調査研究(第2報)

薬品化学科

朴聖培 閔炳贊 尹良均 金京洙

Studies on quality of raw medical materials (II)

Sung Bae Park, Byung Chan Min, Yang Kyoon Yoon, Kyung Soo Kim.

### ABSTRACT

For the control of raw medical materials produced in Korea, this experiment was attempted to study on 7 kinds of raw medical materials that included 160 samples.

The 7 kinds of raw medical material were Acetophenetidin, Acetyl salicylic acid, Sulpyrine, Aminopyrine, Calcium p-amino-salicylate, Piridoxine hydrochloride and Magnesium stearate, and also examined by K. P., J. P. and U. S. P..

The results of examination were as follow,

1. On the suitability test, 2 Acetophenetidin in 24 samples was 8.3%, 2 Acetyl salicylic acid (7.1%) in 28 samples, 1 Sulpyrine (4.2%) in 24 samples, 1 Aminopyrine (5.0%) in 20 samples, 2 Calcium p-aminosalicylate (8.3%) in 24 samples and 3 Magnesium stearate (15.0%) in 20 samples were un-accepted, and Pyridoxine hydrochloride (20 samples) were all accepted.
- II. The test item of purity was mainly unaccepted one for K. P., J. P. or U. S. P. in raw medical materials.
- III. 9 groups (makers) of raw medical materials in 19 groups were accepted in all test item for K. P., J. P. or U. S. P..

目次  
英文抄録  
I. 緒論  
II. 實驗方法  
III. 實驗結果 및 考察  
IV. 結論  
参考文献

### 1. 緒論

国産原料薬品에 있어서는 그 生産品種數가 해마다 增加하고 있으며 一部品種은 国内需要의 充當분 아니라 수출까지 하는 品種도 생겨나는 바람직한 면으로 發展되어 가고 있다.

여기에 박차를 가하여 政府와 生産者와 原料 消費者의 共同노력으로 보다 많은 原料의 国産化와 이들의 品質向上이 이루어져야 될 것이다.

이러한 国産原料薬品에 대하여 그 品質實態의 資料를 얻고져 Nicotinamide等 8種의 原料에 對한 調査研究을 第1報에서 報告한바 있으며 著者等은 第2報로서 Acetophenetidin等 7種의 国産原料薬品에 對하여 實驗을 통한 實態를 調査報告한다.

## II. 實驗方法

### 1. 試料

試料은 1973年 6月~11月 사이에 市中の 原料取扱業所, 原料生産業所 및 原料使用業所에서 採取하였다.

이는 製造日字나 포장이 다른것 중에서 採取하였다.

試料數는 生産業체가 2個所인 것은 各各10個, 3個所인 것은 各各 8個씩, 4個所 以上인 것은 各各7個씩 採取하였고, 모두 19個 生産業所의 7種原料에 대하여 160個의 試料를 採取하였다. 이들 試料에 對하여 品種別 生産業所를 19個群으로 나누어 實驗을 實施하였다.

Table I. Result of Acetophenetidin

Group	No. of Sample	No. of Accepted	No. of Unaccepted	Rate of Unaccepted
I - I	8	7	1	12.5%
I - II	8	7	1	12.5%
I - III	8	8	0	0.0%
Total	24	22	2	8.3%

Table II. Result of acetophenetidin for unaccepted item

Group	Assay	Loss on drying	Residue on ignition	Melting range	Readily carbonizable substances	Acetanilide	Phenetidine	참고시험
I - I					1			
I - II					1			黃變 1
I - III								
Total					2			1

### 2. 試驗方法

試驗方法은 大韓藥典에 記載된 品目은 藥典試驗 方法에 準하였고 그 以外에도 檢체에 따라 JP 및 USP 등 他公定書의 試驗項目을 추가 실시하였으며 몇가지의 참고 시험항목도 채택하였다.

## III. 實驗結果 및 考察

### 1. Acetophenetidin

Phenacetin의 實驗結果는 Table I과 같으며 I - III群에서는 8個檢체가 모두 適合하였고 I - I 群과 I - II群에서는 各各 1個檢체가 不適合이었다.

不適合原因을 보면 Table II에서와 같이 황산에 대한 橙색물 시험에서 不適合하였다.

이는 주로 有機混在物인 것으로 사료되며, 원료제조 의 出發物質 또는 反應過程에서 混在된 不純物을 完全精製하지 못한 것으로 추측된다. 그리고 참고시험 항목에서 變色ton검체가 있는 것은 生産 당시부터 Amine基의 일부 酸化에 依한 것도 因으리라 생각된다.

### 2. Acetyl Salicylic acid

ASA의 實驗結果는 Table III과 같으며, J - II 群과

J - IV群은 모두 適合하였고, J - I 및 J - III群에서 各 1件씩 不適合하였다.

不適合原因은 Table IV와 같이 10여항목중에서 단지 유리 鹽리질산만이 문제였다. 유리 鹽리질산은 2個群에서 各各1檢체씩 검출되었는데, 이는 生産과정에서 부터 유리된 것인지 또는 포장된 이후에 생긴 것인지는 확실한 단정을 짓기 어려우나, 양쪽면을 다 철저히 관리하여야 될 것으로 사료된다.

Table III. Result of A. S. A

Group	No. of Sample	No. of Accepted	No. of Unaccepted	Rate of Unaccepted
J - I	7	6	1	14.3%
J - II	7	7	0	0.0%
J - III	7	6	1	14.3%
J - IV	7	7	0	0.0%
Total	28	26	2	7.1%

Table IV. Result of A. S. A. for unaccepted item

Group	Assay	Loss on drying	Residue on ignition	Clarity of solution	Free salicylic acid	Chloride	Sulfate	Heavy metals	Arsenic	Readily carbonizable substances	참고 사항
J - I					1						
J - II											
J - III					1						
J - IV											
Total					2						

### 3. Sulpyrine

Sulpyrine의 실험 결과는 Table V.와 같으며, K - III群에서만 1件的 不適檢体が 있었다.

不適原因은 Table VI에서와 같이 용해상태 및 액성에서와 chloroform가용물 시험에서 不適하였다. 이는 가수분해된 경우와 미반응의 混在物도 있었을 것으로 추정된다.

Table V. Result of Sulpyrine

Group	No. of Sample	No. of Accepted	No. of Unaccepted	Rate of Unaccepted
K - I	8	8	0	0.0%
K - II	8	8	0	0.0%
K - III	8	7	1	12.5%
Total	24	23	1	4.2%

Table IV. Result of sulpyrine for unaccepted item.

Group	Assay	Loss on drying	Clarity of solution	Heavy metals	Aminoantipyrine meta sulfonic acid	Chloroform-soluble substances	Sulfate	참고시험
K - I								
K - II								
K - III			1			1		
Total			1			1		

### 4. Aminopyrine

Aminopyrine의 실험 결과는 Table VI과 같으며 L - II群은 全數適合이었고 L - I群에서 1件이 不適하였다.

不適原因은 Table VII와 같고, 황산에 대한 정색물 시험에서 不適하였다. 이는 有機性 混在物이 存在하였던 것으로 사료된다. 그리고 참고 시험에서 黃色 으로 變色된 검체가 있는 것은 不良品내지는 보관관리의 문제점을 드러내는 것으로 생각된다.

Table VI. Result of Aminopyrine

Group	No. of Sample	No. of Accepted	No. of Unaccepted	Rate of Unaccepted
L - I	10	9	1	10.0%
L - II	10	10	0	0.0%
Total	20	19	1	5.0%

Table VIII. Result of Aminopyrine for unaccepted item

Group	Assay	Loss on drying	Residue on ignition	Melting range	Chloride	Heavy metals	Readily carbonizable substances	Antipyrine	참고시험
L - I L - II							1		黃變 1
Total							1		1

5. Calcium p-amino salicylate

PAS-Ca의 실험結果는 Table IX과 같으며 M - I群에서는 8個檢体が 모두 適合하였고, M - II群과 M - III群에서는 各各 1個檢体が 不適合였다.

不適合原因을 보면 Table X에서와 같고 1個 檢体에서 용해상태의 不良과 m-aminophenol 시험의 不適合을 나타내었는데, 이 용해상태의 不良은 유리된 물질이나 미량의 불순물의 영향인 것으로 사료되며, m-aminophenol은 원료 또는 분해産物로 존재하여 染色된 것으로 사료된다. 그리고 다른 1個檢体에서 焰色試驗이

Table IX. Result of PAS-Ca

Group	No. of Sample	No. of Accepted	No. of Unaccepted	Rate of Unaccepted
M - I	8	8	0	0.0%
M - II	8	7	1	12.5%
M - III	8	7	1	12.5%
Total	22	22	2	8.3%

Table X. Result of PAS-Ca for unaccepted item.

Group	Assay	Clarity of solution	Chloride	Heavy metals	Arsenic	m-aminophenol	P. H.	참고시험
M - I M - II M - III			1					變色 1 變色 1
Total		1	1			1		2

불량했는데, 제조시에 사용된 염산등의 염소 화합물이 완전 제거되지 아니한 것으로 생각된다. 또다른 1個檢体는 染色되어 있었는데, 이는 건조과정등의 제조과정의 不完全 또는 鐵粉이 함유된 것이 아닌가 추정된다.

6. Pyridoxine Hydrochloride

Pyridoxine HCl의 실험結果는 Table XI과 같이 2個群의 20個檢体が 모두 適合한 좋은 성적을 나타내었다. 다만 Table XII에서 보는 바와 같이 黄色으로 變換한 檢体가 3件이 있었는데 이들은 생산以後에 포장 또는

보관관리의 부주의로 광선에 의한 변화가 아닌가 추측된다.

Table XI. Result of Pyridoxine HCl

Group	No. of Sample	No. of Accepted	No. of Unaccepted	Rate of Unaccepted
N - I N - II	10 10	10 10	0 0	0.0% 0.0%
Total	20	20	0	0.0%

Table XII. Result of pyridoxine HCl for unaccepted item.

Group	Assay	Loss on drying	Residue on ignition	Melting range	Heavy metals	Chloride content	참고시험
N - I N - II							黃變 2 1
Total							3

7. Magnesium Stearate

Mg-Stearate의 實驗結果는 Table XIII 와 같으며 2 個群에서 各各 不適檢体가 나타났다.

不適原因은 Table XIV 에서와 같이 주로 함량 관계였다. 그리고 순도시험 항목이 2 個항목밖에 없어 순도시험에서는 큰 문제가 없었다. 그러나 순도 시험이 적합했다고 해서 반드시 上級品은 아니라고 생각된다.

8. 總 括

以上 7 個品種의 原料를 종합하여 보면, Table XV 과 같으며, Pyridoxine HCl 이 가장 양호하였고, 다음 Sulpyrine과 Aminopyrine이 양호하였으며, Acetyl, Salicylic acid, Acetophenetidin, Ca-PAS, Mg-Stearate 의 順으로 되어 있다. 1 個品種을 除外한 大部分이 90% 以上の 適合率을 보였고 그중 3 種은 95% 以上の 適合率을 나타내었다.

全体 19 個群中 90% 以上の 適合群은 11 個群 이었으며, 이중 100% 適合群도 9 個群이였었다.

또한, 全体檢体 160 件中 149 件이 適合하므로서 93.1% 的 適合率을 보였다.

Table XIII. Result of Mg-Stearate

Group	No. of Sample	No. of Accepted	No. of Unaccepted	Rate of Unaccepted
0 - I	10	9	1	10.0%
0 - II	10	8	2	20.0%
Total	20	17	3	15.0%

Table XIV. Result of Mg-Stearate for unaccepted item.

Group	Assay	Loss on drying	Arsenic	Lead	참고시험
0 - I	1				
0 - II	2				
Total	3				

Table XV. Result of raw medicine quality

Name of Sample	Nd. of Sample	No. of Accepted	No. of Unaccepted	Rate of Accepted
Acetophenetidin	24	22	2	91.7%
Acetyl Salicylic Acid	28	26	2	92.9%
Sulpyrine	24	23	1	95.8%
Aminopyrine	20	19	1	95.0%
Calcium p-amino Salicylate	24	22	2	91.7%
Pyridoxine HCl	20	20	0	100.0%
Magnesium Stearate	20	17	3	85.0%
Total	160	149	11	93.1%

Table XVI. Result of raw medicine for unaccepted item.

	Assay	Readily carbonizable substances	Clarity of solution	Free salicylic acid	Chloroform soluble substances	Chloride	m-amino-phenol
No. of	3	3	2	2	1	1	1
Sample	3 10※(8)						
	11						

※ 実検体数

不適検体 11件은 Table XVI와 같이 純度不適이 10, 検体, 含量不適이 3 検体였다.

결국, 원료약품의 主要 不適原因은 純度不良이라고 할 수 있다. 그리고, 不適検体中 1項目만의 不適이 9件, 2項目 不適이 2件으로서 1項目 不適検体가 많았다.

또한, 참고시험에서 발견된 変色検体가 6 個群의 7 個検体나 되었는데, 이는 製造過程 및 보관관리 과정이 보다 철저해야 해결될 것으로 사료된다.

또, 건조감량으로 不適된 검체는 없었으나 건조감량 한계점에 가까운 함습검체가 상당히 발견되었는데, 제조공정중 건조과정과 포장관리등이 보다 개선 되어야 할 것으로 사료된다.

특히 지적할 점은 제 1 보에서도 강조되었거니와 原料藥品の 純度不良은 原料自體의 試驗에서는 많은 問題點을 보여주고 있으나, 일단 純度不良의 原料라 할 지라도 그 원료가 사용되어 製劑로 되었을 때는 별 문제가 야기되지 않는다는 점이다. 제제화된 의약품에서는 純度試驗項目이 거의 除外되고 있으며, 極微量으로 存在하는 不純物을 檢出해내는 것도 어렵기 때문에 不良한 원료가 음폐되기 쉬운 것이다.

그러므로 原料藥品の 品質의 重點은 純度에 두어야 하며, 原料自體의 管理를 별도로 설정 실시하여 改善을 하여야 할 것으로 사료된다.

#### IV. 結 論

以上の 実験을 통한 実態調査에서 다음과 같은 結論을 얻었다.

1. Acetophenetidin은 24檢体中 22檢体(91.7%), Acetyl Salicylic acid는 28檢体中 26檢体(92.9%), Sulpyrine은 24檢体中 23檢体(95.8%), Aminopyrine은 20檢体中 19檢体(95%), Calcium p-aminosalicylate는 24檢体中 22檢体(91.7%), Pyridoxine HCl은 20檢体中 20檢体(100%), Magnesium Stearate는 20檢体中 17檢体(85%)가 適合하였다.

2. 不適原料의 主要原因은 純度不良이었다.

3. 7種原料中 全檢体 適合은 1種이었고, 19個群中 全項目 適合群은 9個群이었다.

#### Reference

1. 保健社会部, 大韓藥典(第2改正)
2. 日本公定書協會, 日本藥局方(第8改正)
3. 日本公定書協會, 日本藥局方 解説書(第7改正)
4. U. S. P. Convention, Inc; U. S. P. XVII
5. 박 성배외 3인, 國產原料藥品の 品質에 관한 調査研究, 서울衛生研究所報 Vol. 8. (1972)