



저작자표시-비영리-변경금지 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.



비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.



변경금지. 귀하는 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공할 수 없습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 [이용허락규약\(Legal Code\)](#)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

[Disclaimer](#)

약학석사 학위논문

아토바스타틴 및 에제티미브
복합정에 대한 용출규격설정

Dissolution Specification Setting of
Atorvastatin and Ezetimibe Tablet

2022 년 8 월

서울대학교 대학원

약학과 약학전공

권 한 준

아토바스타틴 및 에제티미브 복합정에 대한 용출규격설정

지도교수 송 준 명

이 논문을 약학석사 학위논문으로 제출함
2022 년 7 월

서울대학교 대학원
약학과 약학전공
권 한 준

권한준의 약학석사 학위논문을 인준함
2022 년 8 월

위 원 장 권 성 원 (인)

부위원장 강 윤 표 (인)

위 원 송 준 명 (인)

초 록

아토바스타틴은 비정상적으로 상승된 콜레스테롤 수치를 낮추기 때문에 이상지질혈증의 치료와 심혈관계 질환의 예방에 쓰인다. 아토바스타틴을 포함한 스타틴계 약물은 이미 상승해 있는 콜레스테롤 수치를 낮춘다. 이는 콜레스테롤 합성의 첫 번째 단계를 매개하는 효소의 작용을 억제하기 때문이다. 따라서 스타틴계 약물은 LDL 콜레스테롤이 상승한 환자에게 주로 1차적으로 사용하는 약물이다. 또한 고혈당 콜레스테롤의 스타틴 치료에 에제티미브를 추가하는 것이 심근경색 및 뇌졸중의 위험을 상당히 감소시켰고 이전에 심장마비가 있었던 환자들의 심장마비 또는 뇌졸중 위험을 낮추는 것으로 나타났다. 최대 내약성 스타틴 단독으로는 LDL 목표를 달성 할 수 없는 일부 고위험군에서 에제티미브를 추가 할 것을 권장하고 있다. 아토바스타틴 및 에제티미브 복합제에 대한 용출규격설정을 위해 “경구용 의약품의 용출규격 설정 가이드라인”에 따라 예비시험 및 본시험을 수행하여 용출규격을 설정한다. 용출규격 설정을 위한 예비시험 수행 시 패들법, 회전속도 50 rpm으로 pH 1.2, 4.5, 6.8 시험액 및 물에서 실험한다. 만약 예비시험에서 용출률이 기준치에 근접하지 못할 경우 계면활성제를 사용한다. 약물과 계면활성제의 상호작용은 약물과 계면활성제의 물리화학적 특성에 의해 영향을 받는다. 약물에 대하여 비이온성, 음이온성, 양이온성 등 여러가지 계면활성제를 선택하여 실험한다. 아토바스타틴 및 에제티미브의 경우 패들법, 회전속도 75 rpm, pH 6.8 + 0.2 % w/v PSB 80 시험액에서 용출률이 기준에 적합하였다. 그로 인하여 용출규격을 패들법, 회전속도 75 rpm 및 pH 6.8 + 0.2 % w/v PSB 80 시험액으로 선정하였으며 시험액 양(900 mL)과

온도조건(37.0 ± 0.5 °C)은 일반적인 용출시험조건으로 선정하였다.

주요어 : 아토바스타틴, 에제티미브, 용출규격설정, 고지혈증 치료제, 계면활성제, PSB 80, 예비시험, 본시험

학 번 : 2020-24184

목 차

제 1 장 서 론.....	1
제 1 절 연구의 배경	1
제 2 장 본 론.....	1
제 1 절 물질	1
제 2 절 기구 및 기기.....	4
제 3 절 실험 방법.....	4
제 4 절 실험 결과.....	11
제 3 장 결 론.....	25
제 1 절 결론 및 고찰.....	25
참고 문헌.....	26
Abstract.....	27

<표 목차>

표 1. Assay result of Test samples (Ezetimibe).....	3
표 2. Assay result of Test samples (Atorvastatin).....	3
표 3. Information of standard	3
표 4. Condition of Dissolution test	5
표 5. Condition of HPLC.....	6
표 6. Condition of Dissolution Tester.....	9
표 7. Condition of HPLC.....	9
표 8. Dissolution results of Ezetimibe in pH 1.2 buffer at 50 rpm.....	11
표 9. Dissolution results of Atorvastatin in pH 1.2 buffer at 50 rpm.....	12
표 10. Dissolution results of Ezetimibe in pH 4.5 buffer at 50 rpm.....	13
표 11. Dissolution results of Atorvastatin in pH 4.5 buffer at 50 rpm.....	14
표 12. Dissolution results of Ezetimibe in pH 6.8 buffer at 50 rpm.....	15
표 13. Dissolution results of Atorvastatin in pH 6.8 buffer at 50 rpm.....	16
표 14. Dissolution results of Ezetimibe in water at 50 rpm.....	17
표 15. Dissolution results of Atorvastatin in water at 50 rpm.....	18
표 16. Dissolution results of Ezetimibe in pH 6.8 + 0.2 % PSB 80 buffer	20

표 17. Dissolution results of Atorvastatin in pH 6.8 + 0.2 % PSB 80 buffer	20
표 18. Dissolution results of Ezetimibe in pH 6.8 + 0.2 % w/v PSB80 Buffer at 75 rpm	22
표 19. Dissolution results of Atorvastatin in pH 6.8 + 0.2 % w/v PSB 80 Buffer at 75 rpm	23
표 20. Dissolution results of Tester Vessel.....	24

<그림 목차>

그림 1. Dissolution profile of Ezetimibe in pH 1.2 buffer at 50 rpm	12
그림 2. Dissolution profile of Atorvastatin in pH 1.2 buffer at 50 rpm	13
그림 3. Dissolution profile of Ezetimibe in pH 4.5 buffer at 50 rpm	14
그림 4. Dissolution profile of Atorvastatin in pH 4.5 buffer at 50 rpm	15
그림 5. Dissolution profile of Ezetimibe in pH 6.8 buffer at 50 rpm	16
그림 6. Dissolution profile of Atorvastatin in pH 6.8 buffer at 50 rpm	17
그림 7. Dissolution profile of Ezetimibe in Water at 50 rpm.....	18
그림 8. Dissolution profile of Atorvastatin in Water at 50 rpm.....	19
그림 9. Dissolution profile of Ezetimibe in pH 6.8 + 0.2 % PSB 80 buffer at 75 rpm	20
그림 10. Dissolution profile of Atorvastatin in pH 6.8 + 0.2 % w/v PSB 80 buffer at 75 rpm.....	21
그림 11. Dissolution profile of Ezetimibe in pH 6.8 + 0.2 % w/v PSB 80 Buffer at 75 rpm	23
그림 12. Dissolution profile of Atorvastatin in pH 6.8 + 0.2 % w/v PSB 80 Buffer at 75 rpm	24

제 1 장 서 론

제 1 절 연구의 배경

아토바스타틴 및 에제티미브 복합제는 원발성 고콜레스테롤혈증 또는 혼합형 이상지질혈증 환자의 상승된 총 콜레스테롤(total-C), LDL-콜레스테롤(LDL-C), 아포 B 단백질(Apo B), 트리글리세라이드(TG) 및 non-HDL-콜레스테롤을 감소시키고, HDL-콜레스테롤(HDL-C)을 증가시키기 위한 식이요법의 보조제이다. 아토바스타틴 및 에제티미브 복합제의 용출규격설정을 위해 “경구용 의약품의 용출규격 설정 가이드라인”에 따라 예비시험과 본 시험을 수행하여 용출규격을 설정하였다. 아토바스타틴 및 에제티미브 복합제의 용출규격 설정을 위해 패들법, 회전속도 75 rpm, pH 6.8 + 0.2 % w/v PSB 80 시험액^①에서 1시간 동안 용출률을 확인한 결과 기준에 적합하였다. 상기 결과를 토대로 패들법, 회전속도 75 rpm 및 pH 6.8 + 0.2 % w/v PSB 80 시험액^①을 선정하였으며 시험액 양(900 mL)과 온도조건(37.0 ± 0.5 °C)은 일반적인 용출시험조건으로 선정하였다.

제 2 장 본 론

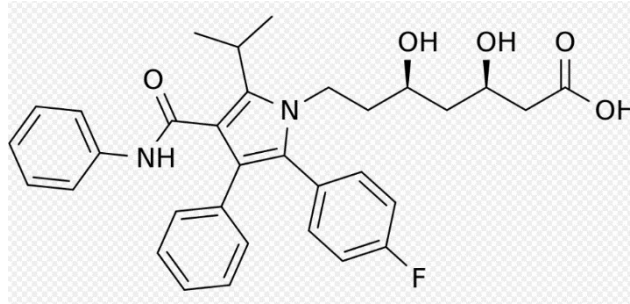
제 1 절 물질

① pH 6.8 + 0.2 % w/v PSB 80 시험액: Potassium dihydrogen phosphate 6.81 g과 Sodium hydroxide 0.892 g 및 PSB 80 2 g을 물 1 L에 녹인 액

1) Atorvastatin

약호 : 아토바스타틴

화학명 : (3R,5R)-7-[2-(4-Fluorophenyl)-3-phenyl-4-(phenylcarbamoyl)-5-propan-2-ylpyrrol-1-yl]-3,5-dihydroxyheptanoic acid



구조식 :

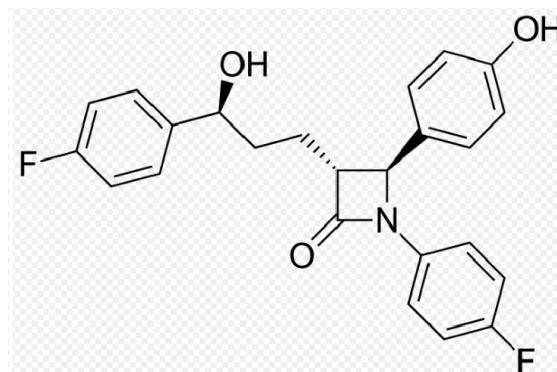
화학식 : $C_{33}H_{35}FN_2O_5$

분자량 : 558.64

2) Ezetimibe

약호 : 에제티미브

화학명 : (3R,4S)-1-(4-fluorophenyl)-3-[(3S)-3-(4-fluorophenyl)-3-hydroxypropyl]-4-(4-hydroxyphenyl)azetidin-2-one



구조식 :

화학식 : $C_{24}H_{21}F_2NO_3$

분자량 : 409.433

HPLC grade water은 Milli Q, Millipore을 이용하였고 Potassium dihydrogen phosphate, Sodium hydroxide, Anhydrous citric acid, Sodium lauryl sulfate 및 PSB 80은 Samchun Chemical에서 구매하였고, Methanol 및 Acetonitrile은 Thermo Fischer사에서 구매하였다.

표 1. Assay result of Test samples (Ezetimibe)

구분	대조약	시험약		
주성분 표시량	에제티미브로서 10 mg			
실측 함량	98.9 %	94.6 %	96.1 %	97.3 %

표 2. Assay result of Test samples (Atorvastatin)

구분	대조약	시험약		
주성분 표시량	아토바스타틴으로서 40 mg			
실측 함량	100.0 %	97.5 %	100.4 %	102.3 %

표 3. Information of standard

표준품(RS)명	제조번호	제조일	유효기간	제조처	역가
Ezetimibe	EBm1590918	2018. 09.	2022. 08.	MSN	99.3 %
Atorvastatin Calcium Trihydrate	ABLH003884	2018. 04.	2022. 03.	Dr. Reddy' s	95.5 %
Ezetimibe	R075K0	-	Current Lot	USP	99.8 %

Atorvastatin Calcium Trihydrate	R087X0	-	Current Lot	USP	95.2 %
---------------------------------------	--------	---	----------------	-----	--------

제 2 절 기구 및 기기

HPLC Gradient System (Alliance), HPLC Pump (e2695 separation module), HPLC Detector (2489 UV/Visible detector) 및 Software (Empower 3)은 Waters 사를 이용했다. Dissolution Tester (708-DS Dissolution Apparatus) 및 Dissolution Sampler (850-DS Dissolution Sampling Station)은 Agilent Technologies를 이용하였다. Analytical balance (Secura 125-1SKR)은 Sartorius사를 이용하였고 pH meter (Orion star A211)은 Thermo Scientific사를 이용하였다. HPLC용 컬럼은 X-Bridge C18 (4.6 x 150 mm, 5 μ m) Waters 사를 이용하였다.

제 3 절 실험 방법

예비시험

표준액의 조제

아토바스타틴칼슘 삼수화물 표준품 약 48.17 mg과 에제티미브 표준품 약 11.1 mg을 정밀하게 달아 100 mL 용량플라스크에 넣고 희석액^②으로 잘 녹여 표선을 맞춘다. 이 액 10 mL를 정확하게 취하여 100 mL 용량플라스크에 넣고 각 시험액(pH 1.2 시험액^③ + 1 % SLS액,

② 희석액: 메탄올 / 물 = 80 / 20 (v/v)

③ pH 1.2 시험액, pH 4.5 시험액, pH 6.8 시험액: 대한민국약전 일반정보 “경구용약품의 용출규격 설정 가이드라인” 4. 용출 규격 설정 시 일반적 고려사항

(3) 용출시험액 (나) 시험액 종류를 참조한다.

pH 4.5 시험액^③ + 1 % SLS액, pH 6.8 시험액^③ + 1 % SLS액, pH 6.8 + 0.2 % w/v PSB 80 시험액^① 및 물 + 1 % SLS액)으로 표선을 맞춘 액을 표준액으로 한다.

검액의 조제

아토바스타틴 및 에제티미브 복합제 6 정을 취하여 용출조건에 따라 설정된 시간대별로 시험액 1.5 mL를 10 μm 용출기 필터를 이용하여 여과한 액을 검액으로 한다.

용출 조건

시험약과 대조약을 가지고 아래와 같은 조건으로 용출시험을 실시하였다. 2 시간까지 적절한 채취 간격 (5, 10, 15, 30, 45, 60, 90, 120 분)으로 시험액을 취하여 용출률을 측정하였다.

표 4. Condition of Dissolution test

Items	Condition
Apparatus	Paddle
Dissolution Tester	708-DS Dissolution Apparatus
Temperature	37.0 ± 0.5 °C
Dissolution medium (Speed, Time)	pH 1.2 Buffer ^③ (50 rpm, 2 hours) pH 4.5 Buffer ^③ (50 rpm, 2 hours) pH 6.8 Buffer ^③ (50 rpm, 2 hours) Water (50 rpm, 2 hours) pH 6.8 + 0.2 % w/v PSB 80 Buffer ^① (75 rpm, 2 hours)
Volume	900 mL

Sampling volume	1.5 mL
Sampling time	5, 10, 15, 30, 45, 60, 90, 120 minutes

분석 조건

표준액 및 검액 20 μ L를 가지고 다음의 HPLC 조작 조건에 따라 대한민국약전 일반시험법 중 액체크로마토그래프법으로 시험한다.

표 5. Condition of HPLC

Module	Condition
Mobile phase	Acetonitrile : 0.05 mol/L 구연산암모늄 완충액 (pH 4.0) ^④ = 50 : 50 (v/v)
Detector wavelength	244 nm
Flow rate	1.0 mL/min
Injection volume	20 μ L
Column	X-Bridge C18(4.6 x 150 mm, 5 μ m), Waters
Column oven temperature	25 $^{\circ}$ C
Sample tray temperature	25 $^{\circ}$ C
Analysis time	20 min

계산식

검액 및 표준액의 피크면적 A_T 와 A_S 를 가지고 용출률을 계산한다.

* 에제티미브의 계산식

④ 0.05 mol/L 구연산암모늄 완충액(pH 4.0) : 무수구연산(Anhydrous citric acid) 9.62 g을 물 950 mL에 넣어 녹이고 암모니아수로 pH 4.0으로 조정 한 후 물로 1000 mL가 되게 한 액

$$\text{보정 전 용출률 (\%)} = \frac{W_S \times A_T \times 900 \times P}{A_S \times 1000 \times L}$$

W _S	표준품 취한 양 (mg)
A _T	검액 중 에제티미브의 피크면적
A _S	표준액 중 에제티미브의 피크면적
900	검액의 희석배수
1000	표준액의 희석배수
P	표준품의 순도 (%)
L	이 약 1 정 중 주성분 표시량 (mg)

보정 용출률 (%) = 보정 전 용출률 (%) × 샘플 취한 양 (mL) / 각 시점에 해당하는 용출액 부피 (mL)

최종 용출률 (%) = 보정 전 용출률 (%) + 각 시점에 해당하는 보정 용출률 (%)

* 아토바스타틴의 계산식

$$\text{보정 전 용출율 (\%)} = \frac{W_S \times A_T \times 900 \times P \times 558.64 \times 2}{A_S \times 1000 \times L \times 1155.34}$$

W _S	표준품 취한 양 (mg)
A _T	검액 중 아토바스타틴의 피크면적
A _S	표준액 중 아토바스타틴의 피크면적
900	검액의 희석배수
1000	표준액의 희석배수
P	표준품의 순도 (%)
L	이 약 1 정 중 주성분 표시량 (mg)
2	아토바스타틴칼슘에 대한 아토바스타틴의 몰수 비
558.64	아토바스타틴의 분자량
1155.34	아토바스타틴칼슘의 분자량

보정 용출율 (%) = 보정 전 용출율 (%) × 샘플 취한 양 (mL) / 각 시점에 해당하는 용출액 부피 (mL)

최종 용출율 (%) = 보정 전 용출율 (%) + 각 시점에 해당하는 보정 용출율 (%)

본시험

본시험 검량선용 표준액의 조제

아토바스타틴칼슘 삼수화물 표준품 약 48.17 mg과 에제티미브 표준품 약 11.1 mg을 정밀하게 달아 100 mL 용량플라스크에 넣고 희석액[®]으로 잘 녹여 표선을 맞춘다. 이 액 2 mL, 5 mL, 8 mL, 10 mL, 12 mL을 각각 정확하게 취하여 100 mL 용량플라스크에 넣고 용출액(pH 6.8 +0.2 % w/v PSB 80 시험액^①)으로 표선을 맞추어 0.45 μ m 멤브레인 필터로 여과한 액을 각각 20 %, 50 %, 80 %, 100 % 및 120 % 본시험 검량선용 표준액으로 한다.

검액의 조제

아토바스타틴 및 에제티미브 복합제 12 정을 취하여 용출조건에 따라 설정된 시간대별로 시험액 1.5 mL를 10 μ m 용출기 필터를 이용하여 여과한 액을 검액으로 한다.

용출조건

시험약과 대조약을 가지고 예비시험에서 선정한 아래와 같은 조건으로 용출시험을 실시하였다. 1 시간까지 적절한 채취 간격(5, 10, 15, 30, 45, 60 분)으로 시험액을 취하여 용출률을 측정하였다.

표 6. Condition of Dissolution Tester

Items	Condition
Apparatus	Paddle
Dissolution Tester	708-DS Dissolution Apparatus
Temperature	37.0 ± 0.5 °C
Dissolution medium (Speed, Time)	pH 6.8 + 0.2 % w/v PSB 80 Buffer ^① (75 rpm, 1 hour)
Volume	900 mL
Sampling volume	1.5 mL
Sampling time	5, 10, 15, 30, 45, 60 minutes

분석조건

표 7. Condition of HPLC

Module	Condition
Mobile phase	Acetonitrile : 0.05 mol/L 구연산암모늄 완충액 (pH 4.0) ^④ = 50 : 50 (v/v)
Detector wavelength	244 nm
Flow rate	1.0 mL/min
Injection volume	20 µL
Column	X-Bridge C18 (4.6 x 150 mm, 5µm), Waters
Column oven temperature	25 °C
Sample tray temperature	25 °C
Analysis time	20 min

계산식

검량선용 표준용액 20 ~ 120 %를 가지고 얻어진 검량선에 검액 중 주성분 아토바스타틴 및 에제티미브의 피크면적을 대입하여 농도를 산출하여 용출률을 계산한다. 개별용출률은 소수점 둘째자리, 평균용출률은 소수점 첫째자리까지 표기한다.

* 에제티미브의 계산식

$$\text{보정 전 용출률 (\%)} = \frac{(y - b) \times V \times D \times 100}{x \times L \times 1000}$$

y	검액 중 에제티미브의 피크면적
b	검량선의 평균 y 절편
x	검량선의 평균 slope
D	검액의 희석배수
L	이 약 1 정 중 주성분 표시량 (mg)
V	각 시점에 해당하는 용출액의 부피 (mL)
1000	단위환산계수 (mg → μg)

보정 용출률 (%) = 보정 전 용출률 (%) × 샘플 취한 양 (mL) / 각 시점에

해당하는 용출액 부피 (mL)

최종 용출률 (%) = 보정 전 용출률 (%) + 각 시점에 해당하는 보정

용출률 (%)

* 아토바스타틴의 계산식

$$\text{보정 전 용출률 (\%)} = \frac{(y - b) \times V \times D \times 100}{x \times L \times 1000}$$

y	검액 중 아토바스타틴의 피크면적
b	검량선의 평균 y 절편
x	검량선의 평균 slope
D	검액의 희석배수
L	이 약 1 정 중 주성분 표시량 (mg)
V	각 시점에 해당하는 용출액의 부피 (mL)
1000	단위환산계수 (mg → μg)

보정 용출률 (%) = 보정 전 용출률 (%) × 샘플 취한 양 (mL) / 각 시점에 해당하는 용출액 부피 (mL)

최종 용출률 (%) = 보정 전 용출률 (%) + 각 시점에 해당하는 보정 용출률 (%)

제 4 절 실험 결과

예비시험 결과

pH 1.2 시험액 (50 rpm, Paddle)

표 8. Dissolution results of Ezetimibe in pH 1.2 buffer at 50 rpm

Sampling Time (min)	Dissolution Rate (% , Average ± SD)	
	대조약	시험약
5	23.4 ± 2.38	16.3 ± 4.94
10	24.6 ± 1.47	21.0 ± 1.47
15	23.2 ± 0.99	24.6 ± 6.10
30	23.5 ± 4.34	18.5 ± 3.10
45	22.3 ± 1.89	22.0 ± 1.37
60	20.7 ± 1.51	20.4 ± 2.07
90	18.5 ± 0.65	17.9 ± 1.41
120	16.6 ± 0.91	17.9 ± 1.66

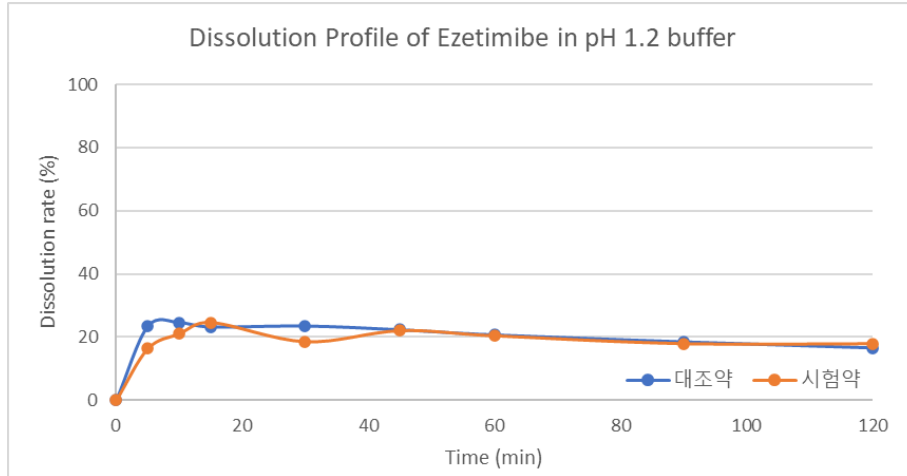


그림 1. Dissolution profile of Ezetimibe in pH 1.2 buffer at 50 rpm

표 9. Dissolution results of Atorvastatin in pH 1.2 buffer at 50 rpm

Sampling Time (min)	Dissolution Rate (% , Average \pm SD)	
	대조약	시험약
5	14.7 \pm 3.01	10.8 \pm 1.03
10	34.2 \pm 2.55	26.4 \pm 0.98
15	43.3 \pm 2.14	36.1 \pm 1.25
30	53.2 \pm 2.27	48.9 \pm 1.13
45	57.5 \pm 1.43	53.5 \pm 1.04
60	59.3 \pm 1.16	55.3 \pm 1.33
90	59.4 \pm 0.98	56.7 \pm 0.88
120	58.8 \pm 1.44	56.8 \pm 0.52

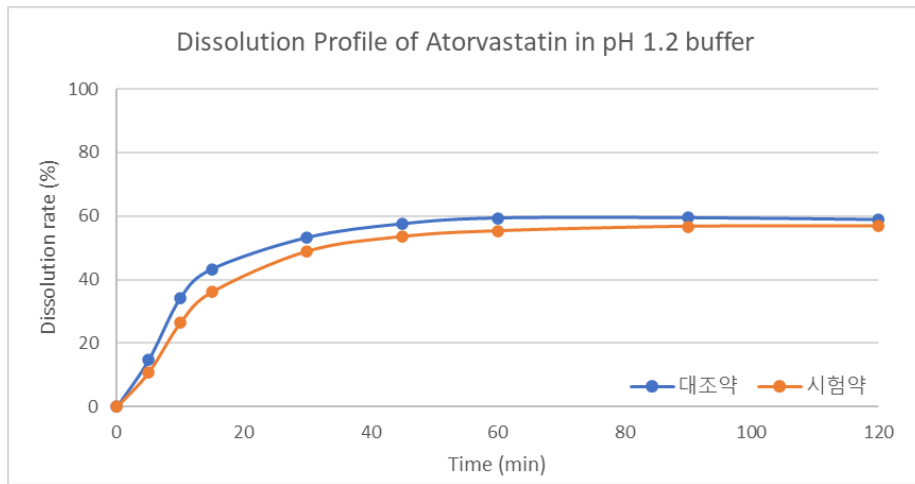


그림 2. Dissolution profile of Atorvastatin in pH 1.2 buffer at 50 rpm

pH 4.5 시험액 (50 rpm, Paddle)

표 10. Dissolution results of Ezetimibe in pH 4.5 buffer at 50 rpm

Sampling Time (min)	Dissolution Rate (% , Average \pm SD)	
	대조약	시험약
5	8.3 \pm 0.57	10.8 \pm 0.83
10	9.6 \pm 0.56	12.2 \pm 0.64
15	9.5 \pm 0.51	12.3 \pm 0.73
30	10.8 \pm 1.21	13.0 \pm 0.62
45	10.8 \pm 0.96	12.1 \pm 0.28
60	10.3 \pm 0.86	11.9 \pm 0.82
90	9.6 \pm 0.64	10.8 \pm 0.42
120	9.4 \pm 0.78	11.8 \pm 0.79

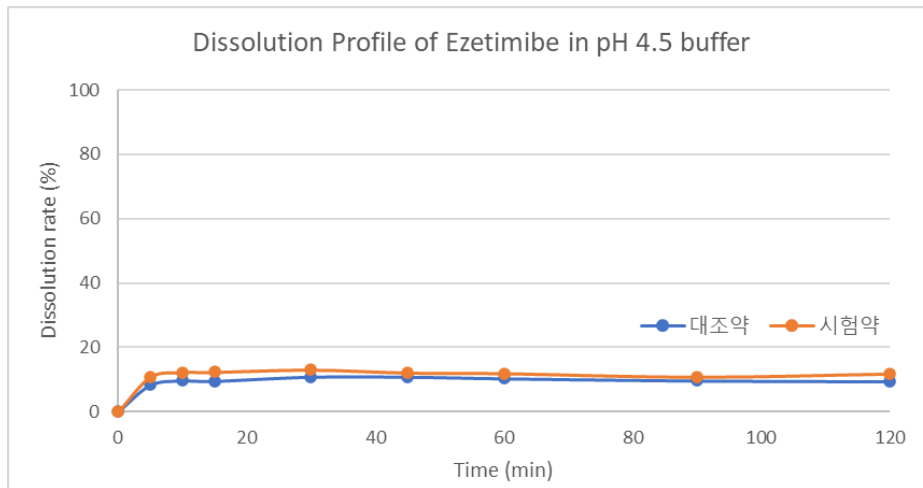


그림 3. Dissolution profile of Ezetimibe in pH 4.5 buffer at 50 rpm

표 11. Dissolution results of Atorvastatin in pH 4.5 buffer at 50 rpm

Sampling Time (min)	Dissolution Rate (% , Average \pm SD)	
	대조약	시험약
5	25.5 \pm 5.95	37.1 \pm 5.14
10	66.1 \pm 8.23	67.0 \pm 1.88
15	82.4 \pm 4.55	76.8 \pm 0.76
30	94.4 \pm 1.46	86.7 \pm 0.64
45	97.4 \pm 0.81	90.6 \pm 0.92
60	98.6 \pm 0.77	92.1 \pm 0.59
90	99.1 \pm 0.68	93.4 \pm 0.64
120	99.4 \pm 0.68	94.0 \pm 0.66

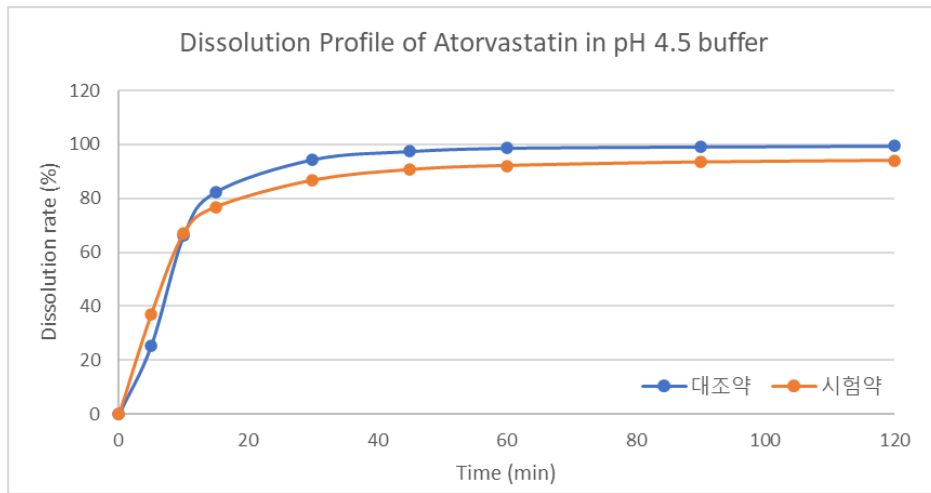


그림 4. Dissolution profile of Atorvastatin in pH 4.5 buffer at 50 rpm

pH 6.8 시험액 (50 rpm, Paddle)

표 12. Dissolution results of Ezetimibe in pH 6.8 buffer at 50 rpm

Sampling Time (min)	Dissolution Rate (% , Average \pm SD)	
	대조약	시험약
5	25.6 \pm 4.48	18.3 \pm 3.01
10	23.6 \pm 1.30	21.2 \pm 2.29
15	21.4 \pm 3.73	23.1 \pm 3.67
30	24.0 \pm 2.90	22.6 \pm 4.90
45	21.2 \pm 3.67	19.8 \pm 4.13
60	23.0 \pm 2.48	25.2 \pm 2.51
90	21.8 \pm 2.14	23.4 \pm 1.46
120	19.5 \pm 2.16	23.3 \pm 1.87

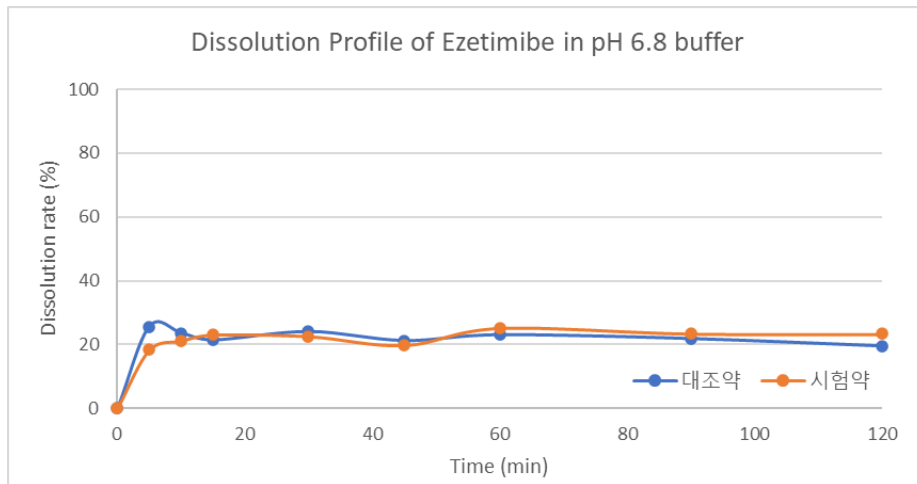


그림 5. Dissolution profile of Ezetimibe in pH 6.8 buffer at 50 rpm

표 13. Dissolution results of Atorvastatin in pH 6.8 buffer at 50 rpm

Sampling Time (min)	Dissolution Rate (% , Average \pm SD)	
	대조약	시험약
5	42.9 \pm 6.03	45.6 \pm 3.31
10	89.8 \pm 4.10	83.4 \pm 1.50
15	97.4 \pm 2.79	93.7 \pm 1.43
30	101.4 \pm 1.35	101.8 \pm 1.07
45	102.9 \pm 0.97	104.1 \pm 1.14
60	103.5 \pm 1.00	104.9 \pm 1.12
90	103.9 \pm 0.99	105.2 \pm 1.01
120	103.9 \pm 1.05	105.6 \pm 0.98

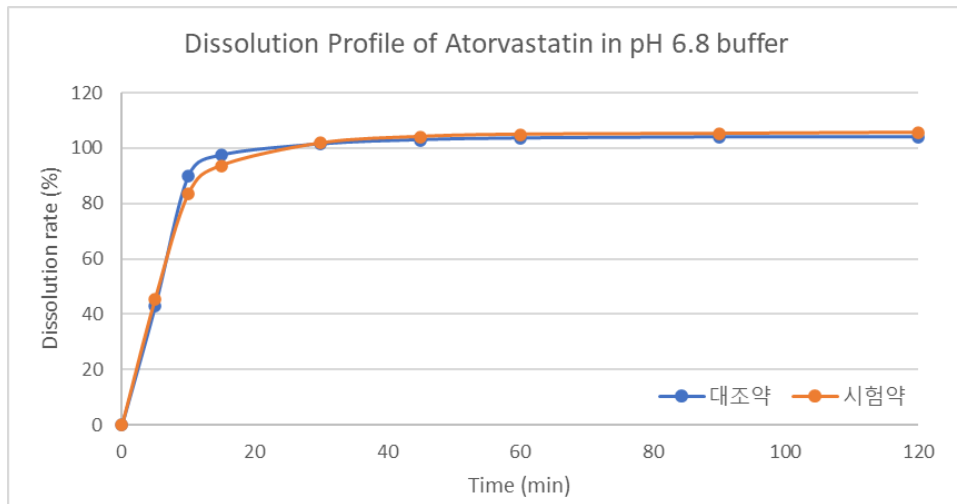


그림 6. Dissolution profile of Atorvastatin in pH 6.8 buffer at 50 rpm

물 (50 rpm, Paddle)

표 14. Dissolution results of Ezetimibe in water at 50 rpm

Sampling Time (min)	Dissolution Rate (% , Average \pm SD)	
	대조약	시험약
5	0.1 \pm 0.25	0.0 \pm 0.00
10	0.0 \pm 0.00	0.0 \pm 0.00
15	0.1 \pm 0.20	0.0 \pm 0.00
30	0.0 \pm 0.00	0.0 \pm 0.00
45	0.0 \pm 0.00	0.0 \pm 0.00
60	0.0 \pm 0.00	0.0 \pm 0.00
90	0.0 \pm 0.00	0.0 \pm 0.00
120	0.0 \pm 0.00	0.0 \pm 0.00

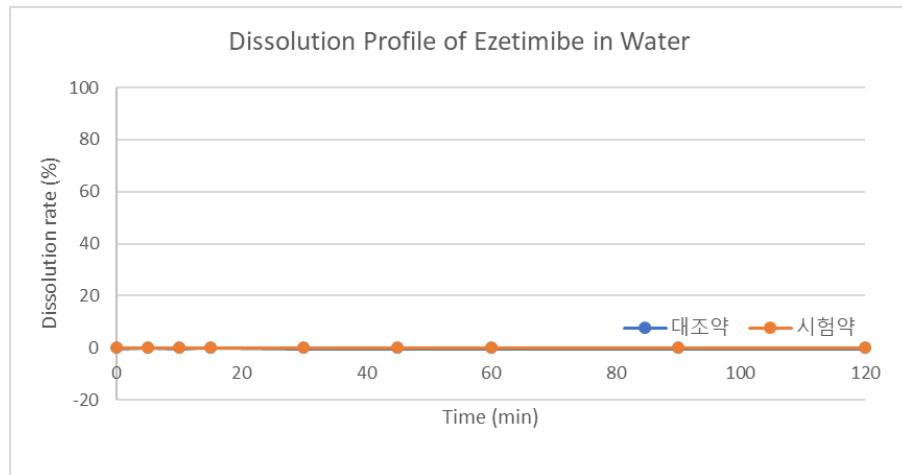


그림 7. Dissolution profile of Ezetimibe in Water at 50 rpm

표 15. Dissolution results of Atorvastatin in water at 50 rpm

Sampling Time (min)	Dissolution Rate (% , Average \pm SD)	
	대조약	시험약
5	26.9 \pm 17.35	48.3 \pm 4.02
10	44.0 \pm 20.66	69.1 \pm 4.54
15	59.6 \pm 18.20	83.9 \pm 4.17
30	91.6 \pm 8.38	98.8 \pm 2.04
45	100.6 \pm 3.58	103.3 \pm 1.57
60	103.5 \pm 2.68	104.9 \pm 1.42
90	105.3 \pm 1.38	106.3 \pm 1.34
120	105.9 \pm 1.45	106.7 \pm 1.25

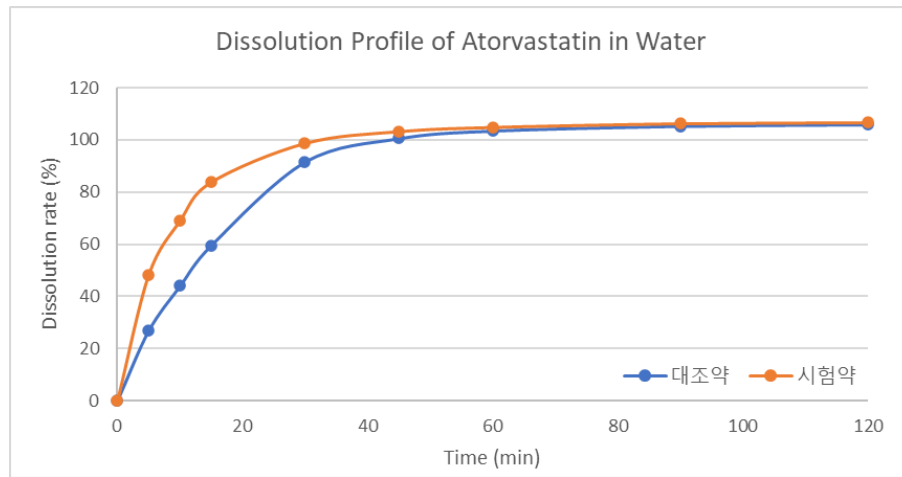


그림 8. Dissolution profile of Atorvastatin in Water at 50 rpm

<예비시험 결과 종합표 (120분 기준)>

	Ezetimibe 대조약	Ezetimibe 시험약	Atorvastatin 대조약	Atorvastatin 시험약
pH 1.2	16.6 ± 0.91	17.9 ± 1.66	58.8 ± 1.44	56.8 ± 0.52
pH 4.5	9.4 ± 0.78	11.8 ± 0.79	99.4 ± 0.68	94.0 ± 0.66
pH 6.8	19.5 ± 2.16	23.3 ± 1.87	103.9 ± 1.05	105.6 ± 0.98
DW (물)	0.0 ± 0.00	0.0 ± 0.00	105.9 ± 1.45	106.7 ± 1.25

다음과 같이 예비시험을 한 결과 Ezetimibe, Atorvastatin (대조약, 시험약) 모두 pH 6.8 시험액에서 결과가 잘 나온 것을 알 수 있었다. 또한, 용출규격설정 가이드라인 참고 결과 패들법인 경우 우선적으로 50 rpm을 적용하고 용출률이 낮은 경우 75 rpm으로, 경우에 따라서는 100 rpm이상으로 설정할 수 있으나 150 rpm 이상의 회전속도는 사용하지 않는다. 또한, 용출률이 낮을 경우 PSB 80 등의 계면활성제를 첨가하는 것을 알 수 있다. 따라서 아토바스타틴, 에제티미브 복합제의 경우 용출액 pH 6.8 + 0.2 % w/v PSB 80 시험액^①에서 회전속도 75 rpm, 패들법으로 시험 진행 예정이다.

pH 6.8 + 0.2 % w/v PSB 80 시험액 (75 rpm, Paddle)

표 16. Dissolution results of Ezetimibe in pH 6.8 + 0.2 % PSB 80 buffer

Sampling Time (min)	Dissolution rate (% , Average \pm SD)	
	대조약	시험약
5	62.8 \pm 13.07	54.0 \pm 9.23
10	79.5 \pm 6.92	81.9 \pm 9.39
15	84.9 \pm 3.87	91.0 \pm 4.75
30	92.4 \pm 1.60	96.7 \pm 2.32
45	95.8 \pm 1.60	98.0 \pm 1.80
60	97.9 \pm 1.65	98.6 \pm 1.68
90	99.8 \pm 1.72	99.1 \pm 1.49
120	100.9 \pm 1.71	99.7 \pm 1.42

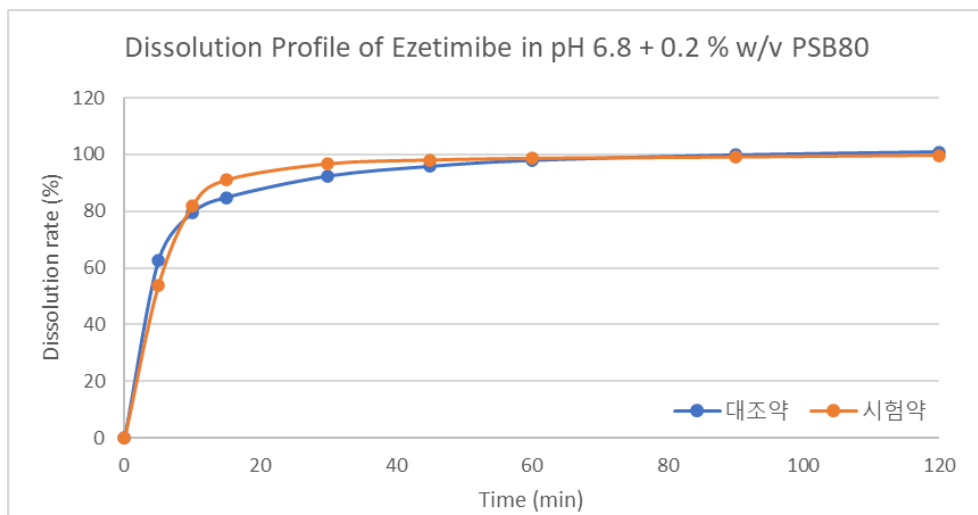


그림 9. Dissolution profile of Ezetimibe in pH 6.8 + 0.2 % PSB 80 buffer at 75 rpm

표 17. Dissolution results of Atorvastatin in pH 6.8 + 0.2 % PSB 80 buffer

Sampling Time (min)	Dissolution rate (% , Average \pm SD)	
	대조약	시험약

5	30.4 ± 15.23	45.8 ± 7.01
10	76.8 ± 12.87	82.1 ± 3.00
15	90.5 ± 5.29	92.9 ± 1.56
30	95.6 ± 3.76	98.7 ± 1.34
45	97.2 ± 3.98	100.3 ± 1.19
60	98.3 ± 3.79	101.0 ± 1.15
90	99.4 ± 2.95	101.6 ± 0.97
120	100.1 ± 2.70	102.2 ± 0.82

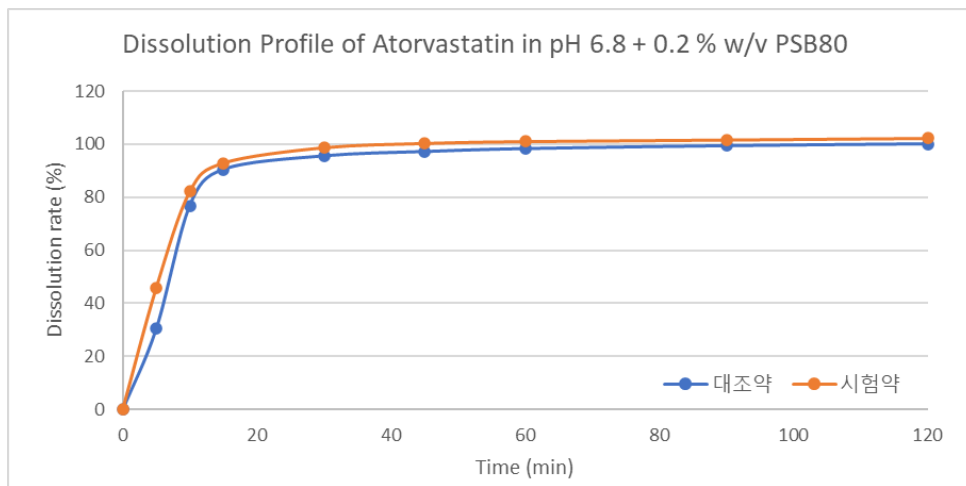


그림 10. Dissolution profile of Atorvastatin in pH 6.8 + 0.2 % w/v PSB 80 buffer at 75 rpm

용출액의 선정

아토바스타틴 및 에제티미브를 주성분으로 하는 정제에 대해 아토바스타틴 및 에제티미브의 용출률을 예비시험에서 확인하여 본 시험의 시험액을 설정하고자 하였다. 우선 대한민국약전 일반정보에 기재된 “경구용약품의 용출규격 설정 가이드라인”에 따라 패들법, 회전속도 50 rpm으로 pH 1.2 시험액^③, pH 4.5 시험액^③, pH 6.8

시험액^③ 및 물에서 2시간 동안 시험하였다. 시험 결과 상기 4 가지 시험액 조건에서 아토바스타틴과 에제티미브의 용출률이 모두 2 시간 이내에 기준에 도달하지 못하여 용출액으로 선정하는데 적합하지 않았다. 패들법, 회전속도 75 rpm, pH 6.8 + 0.2 % w/v PSB 80 시험액^①으로 시험한 결과 대조약과 시험약이 모두 2 시간 이내에 기준 이상의 용출률을 보이는 것을 확인하였다. 예비시험 결과를 종합해보면 pH 1.2, pH 4.5, pH 6.8 시험액^③ 및 물은 용출시험에서의 시험액으로 적합하지 않았고 pH 6.8 + 0.2 % w/v PSB 80 시험액^①은 용출시험에 적합함이 확인되었다. 따라서 시험액은 pH 6.8 + 0.2 % w/v PSB 80 용액^①을 선정하였으며 회전속도는 75 rpm, 시험액 양(900 mL)과 온도조건(37.0 ± 0.5 ℃)은 일반적인 용출시험조건으로 선정하였다.

본시험 결과

시험 결과

본시험을 수행한 결과 대조약과 시험약의 용출률은 표 18~19(그림 11~12)와 같다.

표 18. Dissolution results of Ezetimibe in pH 6.8 + 0.2 % w/v PSB80 Buffer at 75 rpm

Sampling Time (min)	Dissolution rate (% , Average ± SD)			
	대조약	시험약1	시험약2	시험약3
5	49.9 ± 14.59	59.9 ± 11.27	66.8 ± 9.16	68.8 ± 9.38
10	77.7 ± 6.80	95.0 ± 3.85	90.9 ± 7.02	93.2 ± 7.38
15	86.1 ± 3.30	99.8 ± 2.62	97.9 ± 3.74	100.4 ± 3.75
30	94.3 ± 1.44	101.1 ± 2.55	101.0 ± 2.42	104.9 ± 2.81

45	98.2 ± 1.08	101.7 ± 2.58	101.2 ± 2.04	105.1 ± 2.22
60	100.2 ± 0.91	101.8 ± 2.49	100.8 ± 1.99	104.7 ± 2.36

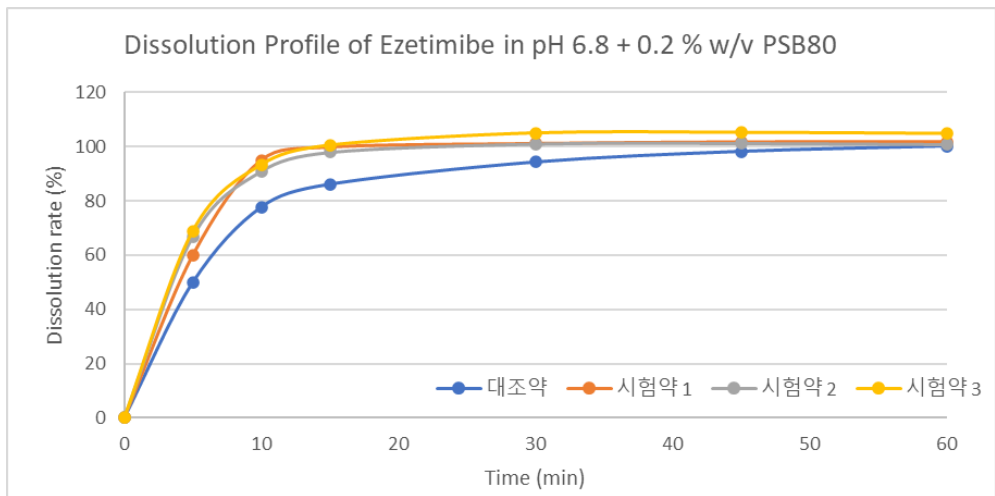


그림 11. Dissolution profile of Ezetimibe in pH 6.8 + 0.2 % w/v PSB 80 Buffer at 75 rpm

표 19. Dissolution results of Atorvastatin in pH 6.8 + 0.2 % w/v PSB 80 Buffer at 75 rpm

Sampling Time (min)	Dissolution rate (% , Average ± SD)			
	대조약	시험약1	시험약2	시험약3
5	31.7 ± 9.37	45.1 ± 6.21	46.8 ± 5.07	46.5 ± 5.03
10	72.4 ± 11.46	81.8 ± 2.70	87.6 ± 1.87	88.6 ± 8.43
15	91.5 ± 5.96	92.4 ± 1.41	96.7 ± 1.05	95.3 ± 1.14
30	98.1 ± 1.39	97.9 ± 1.28	101.3 ± 1.08	100.7 ± 1.01
45	98.8 ± 1.03	99.7 ± 1.30	101.7 ± 0.78	101.5 ± 0.97
60	98.7 ± 1.01	100.4 ± 1.19	102.0 ± 0.74	102.0 ± 0.79

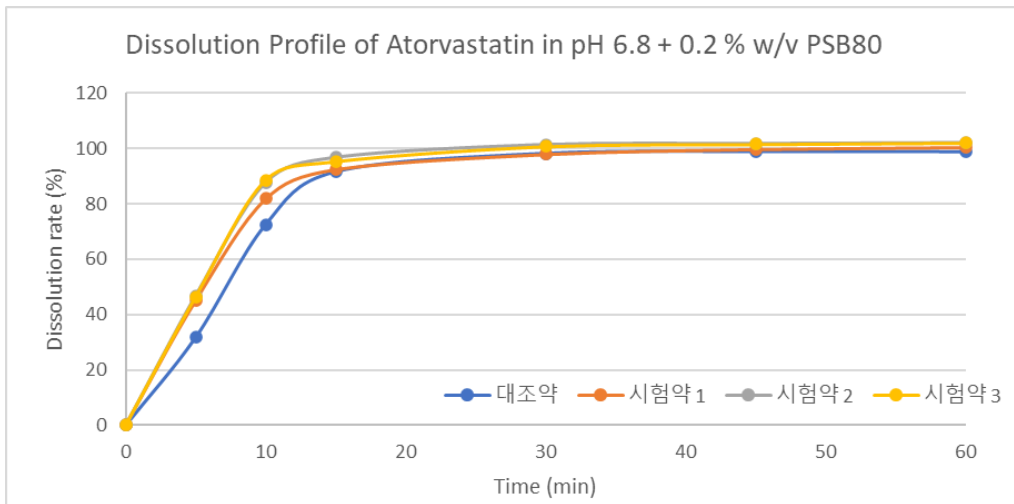


그림 12. Dissolution profile of Atorvastatin in pH 6.8 + 0.2 % w/v PSB 80 Buffer at 75 rpm

시험기준 - 시간

선정된 시험조건으로 대조약과 시험약을 가지고 시험하였을 때 평균용출률이 15 ~ 30 분에 평형상태에 도달하였다. 하지만 용출시험 초반(5~10 분) 봉해 시간의 개개 편차를 확인하였고, 초반 봉해 시간에 따라 15 분 용출률에 영향을 미치는 것을 확인하였다. 특히 주성분 중량의 층이 작은 에제티미브가 더 영향을 많이 받는 것을 알 수 있었다. 개개 용출률 결과는 표 20과 같다. 따라서 개개용출률 및 평균용출률이 완전히 평형상태에 도달하였다고 판단되는 30 분을 시험기준으로 선정하였다.

표 20. Dissolution results of Tester Vessel

Ingredient	Time (min)	5	10	15	30	45
	Ezetimibe	No. 1	75.49 %	95.21 %	96.75 %	97.33 %
No. 2		31.26 %	74.43 %	88.71 %	96.48 %	97.67 %

	No. 3	53.53 %	78.22 %	83.58 %	90.14 %	91.07 %
Atorvastatin	No. 1	33.73 %	80.01 %	93.06 %	97.27 %	98.22 %
	No. 2	42.61 %	79.41 %	93.89 %	98.45 %	99.60 %
	No. 3	32.36 %	72.18 %	91.16 %	97.85 %	98.93 %

제 3 장 결 론

제 1 절 결론 및 고찰

아토바스타틴 및 에제티미브의 용출규격 설정을 위해 대한민국약전 일반정보 “경구용 의약품의 용출규격 설정 가이드라인”에 따라 예비시험 및 본시험을 수행하여 용출규격을 설정하였다. 예비시험 수행 시 패들법, 회전속도 50 rpm으로 pH 1.2, 4.5, 6.8 시험액^③ 및 물에서는 2 시간 내 기준 이상의 용출률을 보이는 시험액이 확인되지 않았으며 패들법, 회전속도 75 rpm, pH 6.8 + 0.2 % w/v PSB 80 시험액^①에서 2 시간 이내 기준 이상의 용출률이 확인되었다. 상기 결과를 토대로 패들법, 회전속도 75 rpm 및 pH 6.8 + 0.2 % w/v PSB 80 시험액^①을 선정하였으며 시험액 양(900 mL)과 온도조건(37.0 ± 0.5 °C)은 일반적인 용출시험조건으로 선정하였다. 예비시험에서 선정한 시험조건에서 대조약과 시험약의 본시험을 진행하여 용출률이 평형상태에 도달하는 시험시간 30 분에서 용출규격을 설정하였다.

참고 문헌

1. 대한민국약전 일반정보 “경구용 의약품의 용출규격 설정 가이드라인”
2. 웹사이트 (Web site) FDA Drug Database – Dissolution Methods
(<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/dissolution/index.cfm>)

Abstract

Dissolution specification setting for Atorvastatin and Ezetimibe combination tablet

Kwon Han Jun

Department of Pharmacy and Analytical Pharmacy

The Graduate School

Seoul National University

Because atorvastatin lowers abnormally elevated cholesterol levels, it is used for the treatment of dyslipidemia and the prevention of cardiovascular diseases. Statin drugs, including atorvastatin, lower cholesterol levels that are already elevated. This is because it inhibits the action of an enzyme that mediates the first step in cholesterol synthesis. Therefore, statin drugs are mainly used primarily for patients with elevated LDL cholesterol. Additionally, the addition of ezetimibe to statin treatment for hyperglycemic cholesterol significantly reduced the risk of myocardial infarction and stroke, and was shown to lower the risk of a heart attack or stroke in patients with a previous heart attack. The addition of ezetimibe is recommended in some high-risk groups who cannot achieve their LDL goals with maximally tolerated statins alone. To set the dissolution specification for the combination of atorvastatin

and ezetimibe, a preliminary test and a main test are performed according to the “Guideline for setting dissolution specifications for oral drugs” to set the dissolution specification. When performing the preliminary test for setting the dissolution standard, test in pH 1.2, 4.5, 6.8 test solutions and water using the paddle method and rotation speed of 50 rpm. If the dissolution rate is not close to the reference value in the preliminary test, a surfactant is used. The interaction between drug and surfactant is affected by the physicochemical properties of drug and surfactant. For drugs, select and test various surfactants such as nonionic, anionic, and cationic surfactants as follows. In the case of atorvastatin and ezetimibe, the dissolution rate in the paddle method, rotation speed 75 rpm, pH 6.8 + 0.2 % w/v PSB 80 test solution was suitable for the standard. Therefore, the dissolution standard was selected as the paddle method, rotation speed 75 rpm, and pH 6.8 + 0.2 % w/v PSB 80 test solution, and the amount of test solution (900 mL) and temperature conditions (37.0 ± 0.5 °C) were selected as general dissolution test conditions. The dissolution standard setting is an experiment to set the dissolution condition through a preliminary test and to set the dissolution standard by performing the main test under the condition. The dissolution rate did not come out when the preliminary test was performed under the basic conditions. As a result, the dissolution rate indicated in the CDER was suitable. If the dissolution standard has been established, it is applied as the standard and test method for this drug.

.....
keywords : Atorvastatin, Ezetimibe, Dissolution standard setting,
Hyperlipidemia treatment, Surfactant, PSB 80, Preliminary
experiment, Main experiment

Student Number : 2020-24184