



제 5260 호

[☒] 의약품 [☒] 제조판매 품목 [☒] 허가증
[☐] 의약외품 [☐] 수입품목 [☐] 조건부 허가증

업종	의약품	업허가번호 : (업신고번호)	1534 / (구) 36
제 품 명	이달비정20밀리그램 (아질사르탐에 독소밀칼륨)	의약품분류	[☒] 전문 [☐] 일반 [☐] 희귀 [☐] 신약
원료약품(원자재) 및 분량	별첨	의약외품 분류번호	
성상	흰색 또는 거의 흰색의 원형 정제		
제조방법	국제공통기술문서 제3부 품질평가자료 중 3.2.S.2, 3.2.S.3 및 3.2.P.2, 3.2.P.3, 3.2.P.4, 3.2.P.7에 따름		
효능 · 효과	별첨		
용법 · 용량	별첨		
사용상의 주의사항	별첨		
포장단위	28 정/피티피((14정*2ea))		
저장방법 및 사용(유효)기간	별첨		
기준 및 시험방법	별첨		
제 조 소	자사제조, (주)셀트리온제약, 대한민국, 충청북도 청주시 청원구 오창읍 2산단로		
허가조건		유효기한	2029. 5. 7

「약사법」 제31조·제42조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제13조제1항·
제20조제2항, 같은 규칙 제59조에 따라 위와 같이 허가합니다.

내수용

2024. 5. 8

대전지방식품의약품안전청장



품목기준코드 202401116



※ 본 증명서는 인터넷으로 발급되었으며, 홈페이지(<https://nedrug.mfds.go.kr>)의 발급번호를 통하여 위변조 여부를 확인할 수 있습니다.
또한, 문서하단의 바코드로도 진위확인(스캐너용 문서확인프로그램)을 하실 수 있습니다.

원료약품 및 그 분량

전체 단위 이 약 1정(90밀리그램) 중									
세부구성	배합목적	원료명	활성물질용량	규격	분량	단위	제조원	반제여부	비고
	주성분	아질사르탄메독실칼륨	아질사르탄메독소일로서 20밀리그램	별규	21.34	밀리그램		X	
	부형제	만니톨		USP	47.815	밀리그램		X	
	pH조절제	푸마르산		NF	1.0	밀리그램		X	
	pH조절제	수산화나트륨		NF	0.345	밀리그램		X	
	결합제	히드록시프로필셀룰로오스		NF	2.7	밀리그램		X	점도: 6.0~10.0mPa·s
	붕해제	크로스카멜로오스 나트륨		NF	6.9	밀리그램		X	
	부형제	미결정셀룰로오스		NF	9.0	밀리그램		X	건조감량: 7.0%이하, 부피밀도: 0.13~0.23g/cm ³ , 중합도: 350이하
	활택제	스테아르산마그네슘		NF	0.9	밀리그램		X	



※ 본 증명서는 인터넷으로 발급되었으며, 홈페이지(<https://nedrug.mfds.go.kr>)의 발급번호를 통하여 위변조 여부를 확인할 수 있습니다. 또한, 문서하단의 바코드로도 진위확인(스캐너용 문서확인프로그램)을 하실 수 있습니다.

효능효과
본태성 고혈압

3



용법용량

1) 성인

이 약의 권장 초회용량은 1일 1회 40밀리그램이며, 식사와 관계없이 투여한다. 이 용량에서 혈압이 적절히 조절되지 않는 경우 1일 최대 80밀리그램까지 증량할 수 있다. 혈압강하효과는 치료시작 후 2주 이내에 나타나며, 약 4주 정도에 최대효과가 나타난다.

이 약 단독 투여로 혈압이 조절되지 않는 경우, 다른 혈압강하제[이뇨제(예: 클로르탈리돈, 히드로클로로티아지드)나 칼슘채널차단제]와 병용투여 시 추가적인 혈압강하효과가 나타날 수 있다.

2) 고령자

만 65세 이상의 고령자에 이 약을 투여할 때 초기 용량조절이 필요하지 않다. 저혈압의 위험이 있는 초고령자(만 75세 이상)의 경우 초회용량으로 20밀리그램 투여를 고려할 수 있다.

3) 신장애 환자

경증 및 중등증 신장애 환자에서 이 약의 용량조절은 필요하지 않다.

중증 신장애 환자 및 말기신질환(ESRD) 환자에게 이 약의 사용경험이 없으므로 주의한다.

아질사르탄은 혈액투석으로 제거되지 않는다.

4) 간장애 환자

이 약은 중증 간장애 환자에서 연구되지 않았으므로 권장되지 않는다. 경증 ~ 중등증 간장애 환자에게 이 약의 사용 경험이 제한적이므로 면밀한 모니터링이 권장되며, 초회용량으로 20밀리그램 투여를 고려한다.

5) 혈관내 유효혈액량감소(Intravascular volume depletion) 환자

염이 감소되거나 유효혈액량감소의 가능성이 있는 환자(예: 구토, 설사 증상이 있거나 고용량의 이뇨제투여 환자)의 경우, 면밀한 의료적 감독 하에 이 약 투여를 시작하며, 초회용량으로 20밀리그램 투여를 고려한다.

6) 소아

만 18세 미만의 소아 및 청소년에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.



사용상의주의사항

1. 경고

임신 2, 3기인 임부에 레닌-안지오텐신계(Renin-Angiotensin System, RAS)에 직접적으로 작용하는 약물 투여 시, 태아 및 신생아에게 손상 및 사망까지 유발할 수 있다. 따라서 만일 임신으로 확인될 경우 즉시 이 약의 투여를 중단해야 한다. (‘6. 임부 및 수유부에 대한 투여’항 참조)

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 이 약 또는 이 약에 함유된 성분에 대하여 과민증이 있는 환자
- 2) 임부(‘6. 임부 및 수유부에 대한 투여’항 참조)
- 3) 다음의 환자에게 이 약과 알리스키렌 제제의 병용투여: 당뇨병 환자 또는 중등증~중증의 신장장애(사구체 여과율 $< 60\text{mL/min/1.73m}^2$) 환자 (‘5. 상호작용’항 참조)

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 활성화된 레닌-안지오텐신-알도스테론계(Renin-Angiotensin-Aldosterone-System, RAAS)

혈관 긴장도와 신기능이 레닌-안지오텐신-알도스테론계의 활성화에 의존하는 환자(예: 울혈성 심부전 환자, 중증의 신장장애 환자 또는 신동맥협착 환자)에서 안지오텐신 전환 효소 저해제(ACE 저해제)나 안지오텐신 II 수용체 길항제(ARB)를 사용한 치료는 급성 저혈압, 질소혈증, 폐노증 또는 드물게 급성 신부전과 사망이 수반될 수 있다. 이와 유사한 결과는 이 약에 대해서도 완전히 배제할 수 없다.

중증의 신장장애 환자, 울혈성 심부전 환자 또는 신동맥협착 환자에게 이 약을 투여한 경험이 없으므로, 이 약을 투여할 때에는 주의하여야 한다.

허혈성심근병증 또는 허혈성뇌혈관질환을 앓고 있는 환자에서의 과도한 혈압강하는 심근경색 또는 뇌졸중을 유발할 수 있다.

2) 레닌-안지오텐신-알도스테론계(RASS)의 이중차단

안지오텐신 전환 효소 저해제, 안지오텐신 II 수용체 차단제 또는 알리스키렌의 병용투여는 저혈압, 고칼륨혈증 및 신기능 저하(급성 신부전 포함)의 위험을 증가시키는 것과 관련이 있다. 따라서 안지오텐신 전환 효소 저해제, 안지오텐신 II 수용체 차단제 또는 알리스키렌의 병용투여로 인한 레닌-안지오텐신-알도스테론계의 이중차단은 권고되지 않는다. 당뇨병성 신증을 앓고 있는 환자에게 안지오텐신 전환 효소 저해제나 안지오텐신 II 수용체 차단제를 병용투여해서는 안 된다.



3) 신장이식 환자, 신장애 환자 및 신동맥협착 환자

신장이식을 받은 환자에게 이 약을 투여한 경험은 없다.

신장애 환자에게 이 약을 투여할 경우 신기능의 악화에 대해 모니터링을 해야 한다. 이 약을 신장애 환자에게 사용할 때 혈청 칼륨, 크레아티닌 수치에 대해 주기적인 모니터링이 권장된다. 이들 환자에서 이 약 투여 시 혈압의 철저한 모니터링과 함께 조심스럽게 용량조절이 필요하다. 중등증 내지 중증의 신장애 환자에게서 이상고크레아티닌혈증이 보고되는 경향이 있었다. 레닌-안지오텐신-알도스테론계를 저해함에 따라, 민감한 환자들에게 이 약의 투여는 신기능의 변화가 예상될 수 있다. 신기능이 레닌-안지오텐신-알도스테론계의 활성화에 의존적인 환자들(예: 울혈성심부전환자, 신동맥협착환자 또는 유효혈액량이 감소된 환자)에게 안지오텐신 전환 효소 저해제 또는 안지오텐신 II 수용체 차단제의 투여는 급성 저혈압, 핏뇨 또는 질소혈증 및 (드물게) 급성 신부전과 관련이 있었다.

신동맥협착 환자에서의 신기능이 악화될 수 있다. 레닌-안지오텐신-알도스테론계에 영향을 미치는 약물들(예: 안지오텐신 전환 효소 저해제)은 단측 또는 양측 신동맥협착증 환자의 혈중요소질소(BUN) 및 혈청 크레아티닌 수치를 증가시킬 수 있다. 이러한 환자에서 이 약의 장기투여에 대해 연구된 바는 없지만, 유사한 결과가 예상된다.

4) 간장애 환자

중증의 간장애 환자에게 이 약 투여에 대해서는 연구된 바가 없다. 따라서 이들 환자에게 이 약의 투여는 권장되지 않는다.

5) 혈액량 및/또는 염이 감소된(salt-depleted) 환자에서의 저혈압

혈액량이나 염이 감소된 환자(예: 구토, 설사의 증상이 있거나 고용량의 이뇨제를 투여 받는 환자)의 경우, 초회 투여 후 저혈압 증상이 나타날 수 있다. 이 약을 투여하기 전에 저혈량증을 교정하거나, 면밀한 의료적 감독 하에 20밀리그램부터 투여를 시작한다. 만약, 저혈압이 나타나면, 환자의 등이 바닥에 닿도록 바로 눕히고, 필요 시 생리식염수를 정맥주입(intravenous infusion)한다. 일시적으로 저혈압 반응이 나타난다고 해도, 이후 치료가 금기사항임을 나타내는 것은 아니며, 일반적으로 혈압이 안정화되면 별다른 어려움 없이 치료를 계속 할 수 있다.

6) 원발성 고알도스테론증 환자

일반적으로 원발성고알도스테론증이 있는 환자는 레닌-안지오텐신계를 저해하는 항고혈압제에 대해서 반응성이 없으므로 이 약의 투여는 권장되지 않는다.

7) 고칼륨혈증

6



레닌-안지오텐신-알도스테론계에 영향을 미치는 다른 약물들의 사용경험에 근거할 때, 이 약과 칼륨보존성이뇨제, 칼륨보충제, 칼륨을 함유한 염분 대용제(salt substitutes) 또는 혈청 칼륨수치를 증가시킬 수 있는 약물(예: 헤파린) 등과 병용투여 시 혈청 칼륨수치가 증가할 수 있다. 고령자, 신기능이 손상된 환자, 당뇨병환자 및/또는 다른 질환을 동반하는 환자에서 고칼륨혈증의 위험(치명적일 수 있는)이 증가하였다. 혈청 칼륨치에 대해 적절히 모니터링 한다.

8) 대동맥판 및 승모판 협착, 폐색 · 비후성 심근질환자

다른 혈관확장제와 마찬가지로 대동맥판이나 승모판 협착증 환자 또는 폐색 · 비후성 심근증(Hypertrophic obstructive cardiomyopathy HOCM) 환자에게는 특별한 주의가 필요하다.

4. 이상반응

1) 안전성 프로파일의 요약

이 약 20, 40, 80 밀리그램을 최대 56주까지 투여한 임상시험을 통해 안전성이 평가되었다. 임상시험에서 이 약 투여와 관련된 이상반응은 대부분 경증 또는 중등증이었으며, 전체적인 발생률은 위약과 비슷하였다. 가장 흔한 이상반응은 어지러움이었다. 이 약 투여와 관련된 이상반응의 발생률은 성별, 연령 또는 인종에 따른 영향은 없었다. 이 약 20밀리그램에서 보고된 이상반응은 위약대조 임상시험에서 40밀리그램 및 80밀리그램 투여와 유사하게 보고되었다.

2) 이상반응

아래 표는 통합자료(40 또는 80밀리그램)에 근거한 이상반응 목록이다. 발생빈도에 따라 매우 흔하게($\geq 1/10$), 흔하게($\geq 1/100$, $< 1/10$), 흔하지 않게 ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), 드물게($\geq 1/10000$, $< 1/1000$) 및 매우 드물게($< 1/10000$)로 나타내었다. 각 빈도 군 내에서 이상반응은 중증도가 낮아지는 순으로 기재하였다.

기관분류	빈도	이상반응
신경계	흔하게	어지러움
혈관계	흔하지 않게	저혈압
위장관계	흔하게 흔하지 않게	설사 구역
피부 및 피하조직	흔하지 않게 드물게	발진, 가려움증 혈관부종
근골격계 및 결합조직	흔하지 않게	근경련
전신 및 투여부위	흔하지 않게	피로, 말초부종
실험실 검사	흔하게 흔하지 않게	혈중 크레아티노스포스포키나제 증가 혈중 크레아티닌 증가, 혈중 요산 증가/고요산혈증

3) 특정 이상반응



이 약과 클로르탈리돈의 병용투여 시, 혈중 크레아티닌 증가 및 저혈압의 빈도가 '흔하지 않게'에서 '흔하게'로 증가되었다. 이 약과 아모디핀을 병용투여할 때, 말초부종의 빈도가 '드물게'에서 '흔하지 않게'로 증가하였으나 아모디핀 단독투여군 보다 낮았다.

4) 실험실 검사

- 혈청 크레아티닌

무작위배정, 위약대조, 단독요법시험에서 이 약 투여 후 혈청크레아티닌의 상승 발생률은 위약과 유사하였다. 이 약을 클로르탈리돈과 같은 이뇨제와 병용투여 시 크레아티닌 상승 발생률이 더 높았으며, 이는 다른 안지오텐신 II 수용체 길항제 및 안지오텐신 전환 효소 저해제에서 관찰된 결과와 일치하였다. 이 약과 이뇨제를 병용투여 하는 동안 혈청 크레아티닌 수치의 상승은 단독투여에 비해 혈압이 더 많이 감소된 것과 관련되어 있다. 크레아티닌 상승은 이 약을 투여 받는 동안 일시적이거나 비진행성으로 나타났다. 이 약 투여중단 후, 투여하는 동안 해결되지 않은 상승의 대부분은 기저치 또는 기저치와 근접한 크레아티닌 수치로 회복되었다.

- 요산

이 약 (10.8 $\mu\text{mol/l}$) 투여 시 혈중 요산 수치의 평균이 위약 (4.3 $\mu\text{mol/l}$) 대비 약간 증가하였다.

- 헤모글로빈과 적혈구 용적율

위약대조, 단독요법시험에서 헤모글로빈 (평균 약 3 g/l 감소) 및 적혈구 용적율(평균 약 1 vol% 감소)이 약간 감소하였다. 이러한 영향은 다른 레닌-안지오텐신-알도스테론계 저해제에서도 관찰되었다.

5) 국내 임상시험에서의 안전성 결과

이 약에 대한 안전성은 성인 본태성 고혈압 환자를 대상으로 한 무작위배정, 이중눈가림 임상시험에서 327명을 대상으로 평가되었다.(위약 투여군: 65명, 이 약 40밀리그램 투여군: 132명 및 이 약 80밀리그램 투여군: 130명). 치료와 관련된 이상반응은 62명 (19.0%)의 환자에서 보고되었으며, 군간 유의한 차이는 없었다(위약 투여군: 20.0%, 이 약 40밀리그램 투여군: 15.2%, 이 약 80밀리그램 투여군: 22.3%). 3% 이상 보고된 이상반응은 어지러움(위약: 0%, 이 약 40밀리그램: 2.3%, 이 약 80밀리그램: 5.4%), 비인두염(위약: 4.6%, 이 약 40밀리그램: 1.5%, 이 약 80밀리그램: 3.1%), 두통(위약: 3.1%, 이 약 40밀리그램: 2.3%, 이 약 80밀리그램: 1.5%) 이었다.

이 약(40밀리그램 및 80밀리그램) 통합 투여군에서 1% 이상 발생한 이상반응은 다음과 같다.

기관분류	빈도	이상반응
신경계	흔하게	어지러움, 두통
감염 및 침습	흔하게	비인두염



전신 및 투여부위	흔하게	가슴 불편감
위장관계	흔하게	구역

이 약과 인과관계를 배제할 수 없다고 평가된 약물이상반응은 9명(2.8%)에서 발생(어지러움, 두통, 저혈압)하였다. 이 중 어지러움은 이 약 80밀리그램 투여군에서 3.8%, 40밀리그램 투여군에서 0.8%, 위약군에서 0%로 고용량군에서 높게 나타났다.

임상 실험실적 파라미터(간아미노전이효소, 칼륨, 크레아티닌, 적혈구용적율 및 헤모글로빈), 활력징후 또는 심전도 결과에서도 치료군 간 임상적으로 유의한 차이는 없었다.

5. 일반적 주의

1) 운전 및 기계조작에 대한 영향: 이 약이 운전 및 기계조작에 미치는 영향에 대한 연구는 실시되지 않았으나, 혈압강하제를 복용할 때 때때로 졸음, 어지러움이 나타날 수 있으므로, 이 약을 투여중인 환자는 자동차 운전 또는 위험이 수반되는 기계 조작 시 주의해야 한다.

6. 상호작용

1) 리튬

안지오텐신 전환 효소 저해제와 리튬을 병용투여할 경우 혈청 리튬 농도의 가역적 상승과 독성이 보고되었다. 유사한 영향이 안지오텐신 II 수용체 길항제에서 나타날 수 있다. 이 약과 리튬의 병용투여에 대한 경험이 부족하므로, 이 약과 리튬의 병용투여는 권장되지 않는다. 만약, 병용투여가 필요하다면 혈청 리튬 수치에 대해 주의 깊은 모니터링이 권고된다.

2) 비스테로이드 소염진통제 (Non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)

안지오텐신 II 수용체 길항제를 비스테로이드 소염진통제(예: 선택적인 COX-2 저해제, 1일 3그램을 초과하는 아스피린 및 비선택적인 비스테로이드 소염진통제)와 병용투여 시 혈압강하효과가 감소할 수 있다. 또한 고령자, 혈액량이 감소된 환자(이뇨제 치료중인 환자 포함) 및 신기능이 손상된 환자에게 안지오텐신 II 수용체 길항제와 비스테로이드 소염진통제 병용투여 시 신기능 악화(급성신부전 포함) 위험의 증가 및 혈청 칼륨을 증가시킬 수 있다. 이러한 영향은 보통 가역적이다. 따라서 병용투여를 시작할 때 적절한 수분공급 및 신기능을 주기적으로 모니터링 한다.

3) 칼륨 보존성 이뇨제, 칼륨보충제, 칼륨염을 함유한 염분 대용제(salt substitutes) 및 혈청 칼륨치를 증가시킬 수 있는 제제



칼륨 보존성 이뇨제, 칼륨보충제, 칼륨염을 함유한 염분 대용제(salt substitutes) 또는 혈청 칼륨치를 증가시킬 수 있는 제제(예: 헤파린)와 병용투여 시 혈청 칼륨치가 상승할 수 있다. 혈중 칼륨 수치를 적절히 모니터링한다.

4) 레닌-안지오텐신-알도스테론계(RASS)의 이중차단

안지오텐신 전환 효소 저해제, 안지오텐신 수용체 차단제 또는 알리스키렌의 병용투여에 의한 레닌-안지오텐신-알도스테론계의 이중차단은 저혈압, 고칼륨혈증 및 신기능의 저하(급성신부전 포함)와 같은 이상반응의 빈도가 레닌-안지오텐신계에 영향을 미치는 약물의 단독사용 시에 비해 높다. 두 가지 RAS 저해제를 병용투여한 대부분의 환자에서 단독요법과 비교 시 추가적인 유익성이 없었다. 일반적으로 레닌-안지오텐신계 저해제와의 병용투여는 피한다. 그러므로 이 약과 레닌-안지오텐신계에 작용하는 다른 약물을 병용투여하는 환자의 경우 혈압, 신기능 및 전해질농도 등 환자의 상태를 면밀히 관찰해야 한다.

당뇨병 환자 및 신장에 환자(사구체여과율 $< 60\text{mL/min/1.73m}^2$)에게 이 약과 알리스키렌을 병용투여하지 않는다.

5) 기타

아질사르탄메독소밀 또는 아질사르탄과 암로디핀, 제산제, 클로르탈리돈, 디곡신, 플루코나졸, 글리부리드, 케토코나졸, 메트포르민, 피오글리타존 및 와파린의 병용투여에 관한 연구에서 임상적으로 유의한 상호작용은 관찰되지 않았다.

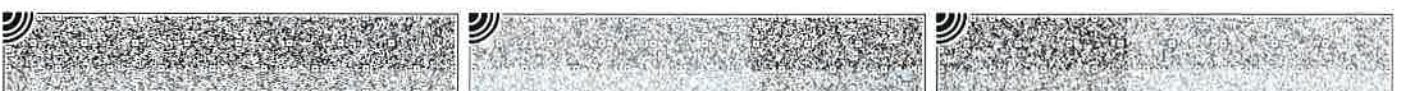
아질사르탄메독소밀은 위장관 및/또는 흡수되는 동안 에스테르가수분해효소에 의해 활성 모핵인 아질사르탄으로 빠르게 가수분해된다. 생체외(In vitro) 연구에서 에스테르가수분해효소 저해제에 의한 상호작용의 가능성은 낮은 것으로 나타났다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 이 약을 임부에게 투여해서는 안 된다. 만약 임신이 확인되었다면, 가능한 빨리 이 약의 투여를 중단해야 한다. 임신 2, 3기 동안, 레닌-안지오텐신계에 직접적으로 작용하는 약물을 투여하면 태어나 신생아의 손상 및 사망이 발생할 수 있다.

2) 이 약을 임부에게 투여한 임상 경험은 없다. 동물 연구에서 생식독성이 확인되었다.

3) 임신 1기 동안 안지오텐신 전환효소 저해제에 노출된 후 초기형성의 위험에 대한 역학적 증거는 명확하지 않다. 그러나 작은 위험 증가도 배제할 수 없다. 안지오텐신 II 수용체 길항제의 위험성에 대한 대조-역학자료는 없지만 유사한 위험성이 이 약물 계열에서도 존재할 수 있다. 만약 안지오텐신 II 수용체 길항제의 투여를 중단할 수 없는 경우에는 임신을 계획하고 있는 환자는 임부제의 사용에 대한 안전성이 확립되어 있는 대체



항고혈압 치료로 변경해야 한다. 만약 임신이 확인되었다면 안지오텐신 II 수용체 길항제 투여를 즉시 중단하고, 필요한 경우 대체 치료를 시작한다.

임신 2, 3기 동안 안지오텐신 II 수용체 길항제에 노출은 사람에서 태아독성(신기능의 감소, 양수과소증, 두개골 골화 지연) 및 신생아 독성(신부전, 저혈압, 고칼륨혈증)을 유발한다고 알려져 있다.

임신 2기부터 안지오텐신 II 수용체 길항제에 노출되었다면 초음파검사로 신기능 및 두개골 검사가 권장된다.

안지오텐신 II 수용체 길항제를 투여한 임부에서 태어난 유아는 저혈압이 있는지 면밀하게 관찰하여야 한다.

4) 수유하는 동안 이 약 사용에 대해 이용할 수 있는 자료는 없으므로 이 약 사용은 권고되지 않는다. 특히 신생아 또는 조산아에게는 모유 수유 시 안전성 프로파일이 확립되어 있는 대체 치료를 하는 것이 좋다.

사람에서 모유로 이행되는지는 알려져 있지 않으나, 랫드 유즙 중에 아질사르탄이 낮은 농도로 분비되었다. 수유중인 영아에게 부정적인 영향이 나타날 가능성이 있으므로 수유부에 대한 이 약의 중요성을 고려하여 수유를 중단하거나 이 약 투여를 중단한다.

5) 사람 생식능에 대한 영향에 대한 자료는 없다. 랫드를 이용한 비임상시험에서, 아질사르탄은 수컷 내지 암컷의 수태능에 대한 영향이 나타나지 않았다.

8. 과량투여시의 처치

증상

이 약의 약리작용에 따라 과량투여 시 주요 증상은 저혈압 및 어지러움이 될 수 있다. 건강한 시험대상자에서의 대조-임상시험에서 이 약을 최대 320밀리그램 까지 7일간 투여했을 때 잘 내약되었다.

관리

만약 증후성 저혈압이 나타날 경우, 그에 대한 보조적인 치료를 시작해야하며, 활력징후 등을 모니터링 한다.

아질사르탄은 혈액투석으로 제거되지 않는다.

9. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
- 2) 빛과 습기를 피하여 원래의 포장용기에 보관한다.
- 3) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.



10. 기타

1) 약동학적 정보

① 흡수

아질사르탄메독소밀은 흡수되는 동안 위장관에서 활성대사체인 아질사르탄으로 가수분해된다. 아질사르탄 메독소밀은 경구투여 후 혈장에서 검출되지 않는다. 아질사르탄메독소밀로서 20 ~ 320밀리그램을 단회 또는 다회 투여하였을 때 아질사르탄에 대한 용량비례성을 나타내었다.

아질사르탄메독소밀의 경구투여 시 아질사르탄의 추정 절대 생체이용률은 혈중 아질사르탄 농도로 약 60%이다. 아질사르탄메독소밀 경구투여 후 아질사르탄으로 최고혈중농도(Cmax)는 1.5~3 시간 이내에 도달하였다. 음식은 아질사르탄의 생체이용률에 영향을 미치지 않는다.

② 분포

아질사르탄의 분포용적은 약 16L이다. 아질사르탄은 사람 혈장 단백결합률이 높고 (>99%), 대부분 혈청 알부민과 결합한다. 단백결합은 권고용량범위에서 아질사르탄의 혈장농도에 일정하다. 랫트에서 아질사르탄에 표지된 방사능 최소량이 혈액뇌관문(BBB)을 통과하였다. 아질사르탄은 임신한 랫트에서 태반장벽을 통과하였으며, 태자에 분포되었다. 아질사르탄은 수유 중인 랫드의 유즙으로 분비되었다.

③ 대사 및 배설

아질사르탄은 두 개의 일차 대사체로 대사된다. 혈장에서 주요(major) 대사체는 O-탈알킬화에 의해 형성되며(M-II), 다른 경미한(minor) 대사체는 탈카르복실화에 의해 형성된다(M-I). 사람에서 두 대사체의 전신 노출은 아질사르탄의 약 50%(M-II) 및 1% 미만(M-I)이었다. M-I과 M-II는 이 약의 약리학적 활성에 기여하지 않는다. 아질사르탄 대사에는 CYP2C9이 주로 관여한다.

¹⁴C-로 표지된 아질사르탄메독소밀의 경구투여 후, 방사능의 약 55%는 분변에서 회수되었고, 약 42%는 뇨로 회수되었으며, 소변으로 배출된 용량의 15%는 아질사르탄 형태였다. 아질사르탄의 소실 반감기는 약 11시간이며, 신청소율은 약 2.3mL/min이다. 아질사르탄의 정상상태는 경구투여 후 5일 이내에 도달하였으며, 1일 1회 반복 투여에 따른 혈장에서의 축적은 나타나지 않았다.

④ 특수집단에서의 약동학적 특성

- 고령자: 성인(18-45세)과 고령자(65-85세) 간 아질사르탄의 약동학은 유의한 차이가 없었다.



- 신장애: 경증, 중등증, 그리고 중증 신장애 환자에서 아질사르탄의 총 노출(AUC)은 각각 +30%, +25%, +95% 증가하였다. 투석을 받은 말기신질환(ESRD)환자에서는 증가하지 않았다(+5%). 혈액투석은 전신순환으로부터 아질사르탄을 제거하지 않는다.

- 간장애: 경증(Child-Pugh A) 또는 중등증(Child-Pugh B)의 간장애 환자에게 이 약을 투여하였을 때, 아질사르탄 노출이 약간 증가하였다 (1.3 - 1.6배). 이 약은 중증 간장애 환자에 대해서 연구되지 않았다.

- 성별: 남성과 여성 간 아질사르탄의 약동학은 유의한 차이가 없었다.

2) 임상시험 정보

① 국외 임상시험

이 약의 혈압강하효과는 7건의 이중눈가림 대조시험(위약대조 5건, 활성대조 2건)에서 입증되었다. 20~80 밀리그램의 용량으로 1일 1회, 6주~6개월 동안 연구되었다. 경증, 중등증, 중증 고혈압 환자 총 5941명(이 약 3672명, 위약 801명, 활성 대조약 1468명)을 대상으로 평가하였다. 전체적으로 51%의 환자는 남성이었으며 26%는 65세 이상이었고(75세 이상 5%), 67%는 백인이고, 19%가 흑인이었다.

2건의 6주, 무작위, 이중눈가림 연구에서 이 약(40밀리그램 및 80밀리그램)과 위약, 그리고 활성대조약이 혈압에 미치는 영향을 비교하였다. 혈압강하는 활동혈압(Ambulatory blood pressure, ABPM)과 진료실 혈압에 근거하여 위약과 비교하였다. 이 약 80밀리그램은 위약과 활성대조약보다 진료실 혈압 및 24시간 평균 혈압 감소에 있어 통계적으로 우월하였다.

이 약과 발사르탄을 비교한 24주 연구에서도 유사한 결과가 관찰되었다. 대부분 혈압강하효과는 투여시작 2주 이내 관찰되었다.

26주 후 이 약을 유지하거나 또는 위약으로 전환한 연구에서 장기 치료기간 동안 이 약의 혈압강하효과가 지속되었다.

이 약에 칼슘채널차단제(암로디핀) 또는 티아지드계 이뇨제(클로르탈리돈) 병용 시 단독투여 대비 추가적인 혈압강하가 나타났다.

② 국내 임상시험

총 328명의 성인 고혈압 환자가 무작위 배정되었다(위약 투여군: 65명, 이 약 40밀리그램 투여군: 132명, 이 약 80밀리그램 투여군: 131명). 무작위배정된 시험대상자의 90%이상이 (328명 중 299명) 6주간의 이중눈가림 투여를 완료하였다. 이 약(40밀리그램 및 80밀리그램)은 위약과 비교할 때 (최저진료실측정) 수축기 및 이완기혈압에서 통계적으로 유의하고 임상적으로 의미있는 감소가 나타났다.



1차 유효성 평가변수인 수축기 혈압 변화는 이 약 40밀리그램 투여군에서 -13.3 mmHg, 이 약 80밀리그램 투여군에서는 -15.0mg로 두 군 모두 위약 대비 통계적으로 유의한 차이가 관찰되었다($p < 0.001$).

3) 약리작용 · 독성시험 정보

① 약리작용

이 약의 주성분인 아질사르탄메독소밀은 경구투여시 활성 모핵인 아질사르탄으로 빠르게 전환되는 전구약물로, 혈관 평활근 및 부신과 같이 여러 조직에 존재하는 AT1 수용체의 결합을 선택적으로 차단하여 안지오텐신 II의 영향을 선택적으로 억제한다. 안지오텐신 II는 레닌-안지오텐신계(Renin-Angiotensin System, RAS)에서의 기본적인 혈압상승제로, 혈관수축, 알도스테론의 합성 및 유리 촉진, 심장자극 및 나트륨의 신장재흡수를 일으킨다.

AT1 수용체의 차단은 레닌분비에 대한 안지오텐신 II의 음성피드백(negative feedback)을 저해하게 되나, 증가된 혈장 레닌 활성 및 안지오텐신 II 순환 수준이 아질사르탄의 혈압강하효과를 회복하지 못한다.

② 독성시험

(1) 발암성

26주 형질전환마우스(Tg.rashH2) 및 2년 랫드 연구 결과 아질사르탄메독소밀은 발암성이 없었다. 평가된 최고용량 (아질사르탄메독소밀로서 마우스에서 450mg/kg/일, 랫드에서 600mg/kg/일)을 투여했을 때 아질사르탄으로서의 노출량은 최대사람권장용량(MRHD, 아질사르탄메독소밀로 80mg/일)의 평균노출량 대비 12배(마우스) 및 27배(랫드)에 해당하였다. 26주 형질전환마우스(Tg.rashH2) 및 2년 랫드 연구 결과 M-II는 발암성이 없었다. 평가된 최고용량 (M-II로 마우스에서 8000mg (수컷) 및 11000mg(암컷)/kg/일, 랫드에서 1000mg(수컷) 및 3000mg(암컷)/kg/일)을 투여한 후 노출량은 M-II로서 최대사람권장용량에서의 평균노출량 대비 평균 30배(마우스) 및 7배(랫드)에 해당하였다.

(2) 변이원성

아질사르탄메독소밀, 아질사르탄 및 M-II는 체외염색체이상시험(Chinese Hamster Lung Cytogenetic Assay) 결과 구조이상에서 양성이었다. 이 시험에서 염색체의 구조이상은 대사 활성화법을 병행하지 않은 전구약물(아질사르탄메독소밀)에서 관찰되었다. 활성 모핵인 아질사르탄은 대사활성화 유무와 상관없이 모두 양성이었다. 사람에서 주 대사체인 M-II 또한 대사활성화법을 병행하지 않은 24시간 시험에서 양성이었다.

아질사르탄메독소밀, 아질사르탄, M-II는 박테리아를 이용한 복귀돌연변이시험, 체외염색체이상시험(in vitro Chinese Hamster Ovary Cell forward mutation assay), 체외 마우스 림포마 TK 시험(mouse



lymphoma gene mutation test), 포유동물세포를 이용한 체외 부정기 DNA 합성시험(ex vivo unscheduled DNA synthesis test) 및 체내 소핵시험(in vivo mouse and/or rat bone marrow micronucleus assay)을 통해 유전독성의 가능성이 없는 것으로 나타났다.

(3) 수태능

아질사르탄메독소밀을 최대 1000mg/kg/일[6000mg/m² (mg/m²에 근거할 때 아질사르탄메독소밀 80mg/60kg의 MRHD 대비 약 122배)]까지 경구투여할 때 수컷 또는 암컷 랫드의 수태능에 영향을 미치지 않았다. 랫드에 M-II를 3000mg/kg/일 까지 투여했을 때 수태능에 영향이 없었다.

(4) 생식독성

주산기 및 출생 후 랫드 발생시험에서, 아질사르탄메독소밀을 임신 및 양육 중인 랫드에 mg/m²으로 MRHD의 1.2배 되는 용량을 투여하였을 때 새끼생존력, 지연된 치아맹출 및 수신증을 동반한 신우 팽창과 같은 부작용이 관찰되었다. 생식독성시험에서 아질사르탄메독소밀을 임신한 쥐에 1000mg/kg/일까지 경구투여하거나(mg/m²으로 MRHD의 122배) 임신한 토끼에 50mg/kg/일까지 경구투여하였을 때(mg/m²으로 MRHD의 12배), 최기형성을 보이지 않았다. M-II 역시 랫드 또는 토끼에서 3000mg/kg/일까지 투여하였을 때 최기형성을 나타내지 않았다. 아질사르탄은 태반을 통과하며 임신한 랫드의 태아에서 확인이 되었고, 수유 중인 랫드의 유즙에서 분비되었다.



기준 및 시험방법

<시험기준>

1. **성상:** 흰색 또는 거의 흰색의 원형 정제
2. **확인시험**
 - 1) **UV 흡수스펙트럼:** 아래의 시험방법에 따라 시험할 때, 검액의 흡수스펙트럼은 표준액의 흡수스펙트럼과 유사하다.
 - 2) **액체 크로마토그래피법 (Liquid Chromatography):** 아래의 시험방법에 따라 시험할 때, 검액의 주피크유지시간은 표준액의 주피크유지시간의 $\pm 2.0\%$ 이내이다.
3. **함량시험:** 아래의 시험방법에 따라 시험할 때, 표시량의 93 ~ 105%에 해당하는 아질사르탄메독소밀 ($C_{30}H_{24}N_4O_8$: 568.53)을 함유한다.
4. **순도시험:** 아래의 시험방법에 따라 시험할 때, EOA (U-2)는 4.5% 이하, 2-Oxo analogue(U-3)는 0.50%이하, EOA 2-hydroxy-3-oxobutyl ester (U-4)는 0.25%이하, 기타개개의 유연물질은 0.20%이하, 기타 유연물질의 합은 1.0%이하, 총 유연물질은 6.5%이하이어야 한다.
5. **용출시험:** 아래의 시험방법에 따라 시험할 때, 30분 이내에 표시량의 80%(Q)이상의 아질사르탄메독소밀 ($C_{30}H_{24}N_4O_8$: 568.53)이 용출되어야 한다.
6. **제제균일성시험:** 아래의 시험방법에 따라 시험할 때, 미국약전(USP) 제제균일성 시험 중 함량균일성 시험에 적합하여야 한다.



<시험방법>

1. 성상 육안으로 확인한다.

2. 확인시험

1) UV 흡수스펙트럼

가. 표준액의 조제: 아세트니트릴 1mL 당 약 0.02mg의 표준품을 함유하도록 표준용액을 조제한다. 예를 들어, 50mg의 아질사르탄메독소밀에 해당하는 53mg의 아질사르탄메독소밀칼륨 표준품을 정확히 달아 50mL 용적플라스크에 담고 아세트니트릴로 표선까지 채운다. 이 용액 1mL를 50mL플라스크에 옮긴 후, 아세트니트릴로 표선까지 채운다.

나. 검액의 조제: 아세트니트릴 1mL 당 아질사르탄메독소밀로써 약 0.02mg이 함유하도록 조제한다. 예를 들어, 유발 및 유봉을 이용하여 2개 이상의 정제를 분쇄한다. 20mg 아질사르탄메독소밀에 해당하는 21mg의 아질사르탄메독소밀칼륨과 동등한 양의 분말(약 90mg)의 무게를 달아 100mL의 유리마개가 있는 Concical 플라스크에 담고 50mL의 아세트니트릴을 추가한다. 플라스크를 약 10분간 초음파처리하고 30분간 플라스크를 교반한다. 0.45 μ m이하의 멤브레인필터를 이용해 거른 후 첫 5mL의 여과액은 버리고, 다음 여과액 5mL를 100mL 용량플라스크에 넣고 아세트니트릴로 정확히 100mL로 만든다.

다. 분석조건: 아세트니트릴을 Reference로 하여 아래의 조건에서 표준액 및 검액의 흡수 스펙트럼을 확인한다.

기기: UV-VIS spectrophotometer

Quartz cell: 1.0-cm (light path)

Data mode: 흡수 (Abs)

Data scale: 0.1 - 1.0 Abs.

Scan Range: 210-400nm

Scan Speed: 대략 120nm/min

Band path: 2nm

2) 액체 크로마토그래피법 (Liquid Chromatography) : 아래의 함량시험법에 따라 시험한다.

3. 함량시험:

가. 표준액A 및 표준액B의 조제: 추출용매* mL 당 약 0.4mg의 아질사르탄메독소밀 표준품 및 0.125mg의 p-메틸벤조페논을 함유하도록 조제한다. 예를 들어, 100mg 아질사르탄메독소밀에 해당하는 약 106.7 mg 아질사르탄메독소밀칼륨 표준 물질을(W_s mg)를 정확히 무게를 달아 50-mL 용량플라스크에 담고, 정확하게 5.0 mL의 내부표준용액**을 추가한다. 추출용매로 정확히 50mL가 되게 한다. 이 액 2.0mL을 10mL 용량플라스크에 옮긴 후 추출용매로 정확히 10mL로 만든다.

* 추출용매: 아세토니트릴, 물, 아세트산무수물의 혼합물 (80:20:1)

** 내부표준용액: 추출용매 1mL당 약 6.25 mg의 p-메틸벤조페논을 함유하도록 조제한다.

나. 검액의 조제: 이 약 10정을 XmL의 유리마개가 있는 원뿔형 플라스크에 담은 후, 정확하게 YmL의 내부표준용액 및 ZmL의 추출용매를 플라스크에 넣어준다.

아질사르탄메독소밀 용량	추출			
	샘플량	플라스크용량 (X)	내부표준용액의 양 (Y)	추출용매의 양 (Z)
20mg	10 정	200mL	10.0	90
40mg	10 정	300mL	20.0	180
80mg	10 정	500mL	40.0	360

모든 정제가 완전히 분해될 때까지 (보통 30분) 플라스크를 교반기를 이용하여 교반한 후, 0.45- μ m 이하의 멤브레인필터를 이용해 현탁액을 걸러준다. 이 때 첫 추출액 5mL는 버리고 이후 2.0mL의 여과액을 추출용매로 정확히 10mL로 만든다.

다. 내부표준품식별용액: 추출용매 1mL 당 약 0.125mg의 p-메틸벤조페논을 함유하도록 조제한다. 예를 들어 1.0mL의 내부표준용액을 추출용매로 정확히 50mL로 만든다.

라. 분석: 액체크로마토그래피 시스템(HPLC) (e.g., Waters alliance system; 2690, 2487, and Empower)을 이용하여 표준액 및 검액을 주입한 후, 분석한다.

컬럼: YMC-Pack Pro C18, AS12S03-0506WT, 3 μ m, 6.0mm i.d. x 50m, YMC Co., Ltd 또는 이와 동등한 것

컬럼온도: 약 25℃

유속: 아질사르탄메독소밀의 유지시간이 약 6분이 되도록 조정한다 (보통 1.0mL/분)

주입량: 약 10 μ L

이동상: 아세토니트릴과 0.05mol/L의 인산완충액 (pH 3.0)의 혼합액 (1:1)

실행시간: 약 20분

UV 검출과장: 260nm

주입순서: 표준액 A (5번 연속주입) → 공액 (추출용매) → 내부표준품식별용액 → 표준액

B → 검액 → 표준액 B

마. 계산: 다음의 공식을 이용하여 아질사르탄메독소밀 ($C_{30}H_{24}N_4O_8$)으로써 표시량의 %로 계산한다.

아질사르탄메독소밀의 함량(표시량의 %) = $(Q_T/Q_S) \times W_S \times C_S/100 \times 0.937$

Q_T : 검액에서 피크 면적비(아질사르탄메독소밀/내부 표준 물질)

Q_S : 표준액 B에서 피크 면적비(아질사르탄메독소밀/내부 표준 물질)

W_S : 표준 물질용액 B에 대한 아질사르탄메독소밀칼륨 표준품의 무게 (mg)

C_S : 아질사르탄메독소밀칼륨 표준품의 함량(%)

0.937: 분자량 변환인자 (아질사르탄메독소밀/아질사르탄메독소밀칼륨)

- 마지막 표준액 피크면적비 및 이전 표준액 피크면적을 검액세트에 이용하였다 (예를 들어 Q_{SB1} 와 Q_{SB1} 의 평균 (= Q_S), 표준액 브래케팅). 평균은 반올림하지 않는다.
- 피크 면적비의 결과는 소수점 6째 자리에서 반올림하여 소수점 5째 자리까지 계산한다.
- 개별 결과들은 소수점 둘째자리에서 반올림하여 소수점 첫째 자리까지 보고한다.

바. 시스템적합성:

- 1) 분리도: 아질사르탄메독소밀 및 p-메틸벤조페논은 순서대로 용리된다. 아질사르탄메독소밀과 p-메틸벤조페논 간의 분리도 R은 5 이상이다.

$$R = 2(t_{R2} - t_{R1})/1.70(W_{h1} + W_{h2})$$

t_{R2}, t_{R1} : 분리도 측정에 사용한 두가지 물질의 머무름 시간 ($t_{R2} > t_{R1}$)

W_{h1}, W_{h2} : 1/2 피크 높이에서의 피크 너비

참고: 위에 기술한 U.S. Pharmacopoeia (USP) 의 분리도 (R)정의는 아래 서술한 European Pharmacopoeia (EP) 및 Japanese Pharmacopoeia (JP)에 기술된 것과 비교해 수치요소의 반올림을 제외하고는 동일하다. $R = 1.18(t_{R2} - t_{R1})/(W_{h1} + W_{h2})$

- 2) Tailing factor: 아질사르탄메독소밀 피크에 대한 tailing factor는 1.5 이하이다.

$$T = W_{0.05} / (2 \times f)$$

$W_{0.05}$: 5%피크 높이에서의 너비

f : 피크 최대에서 앞선 피크 끝까지의 거리, 기준선으로부터 5% 피크 높이에서 측정한 거리

- 3) 5회 주입에 대한 RSD: 표준액에 대한 크로마토그래프를 그리고 피크 반응을 기록하며, 피크 면적비를 계산한다. 5회 주입에 대한 아질사르탄메독소밀 피크 면적비의 상대표준편차가 1.0%를 초과하지 않는다.



$$\%RSD = (5\text{회 주입 } A_S \text{의 SD}) / (5\text{회 주입 } A_S \text{의 평균}) \times 100\%$$

RSD: 상대표준 편차

SD: 표준 편차

Q_{SA}: 표준액 A에서 피크 면적비(아질사르탄메독소밀/내부 표준물질)

참고: 소수점 6째 자리에서 반올림하여 소수점 5째 자리까지 계산한 피크면적비를 사용한다.

%RSD 계산 시 표준액에서 반올림 하지 않은 5개 피크면적에 대한 SD와 평균을 사용한다.

4. 순도시험

가. 표준액의 조제: 추출용매 1mL당 약 10μg의 아질사르탄메독소밀이 들어간 용매를 준비한다. 예를 들어, 50mg의 아질사르탄메독소밀에 해당하는 53mg의 아질사르탄메독소밀칼륨표준품을 정확히 달아 아세트니트릴로 정확히 50mL로 만든다. 이 용액 5.0mL를 50mL 플라스크에 옮긴 후, 추출용매*로 표선까지 채운다. 이 용액 5.0mL를 50mL 용적플라스크에 옮긴 후, 추출용매로 희석한다.

*추출용매: 아세트니트릴, 물, 아세트산무수물의 혼합물(80:20:1)

나. 검액의 조제: 이 약 X정을 YmL의 유리마개가 있는 원뿔형플라스크에 담은 후 ZmL의 추출용매를 넣는다.

아질사르탄메독소 밀 용량	추출		
	샘플량 (X)	추출용매의 양 (Z)	플라스크용량 (Y)
20mg	10 정	200mL	300mL
40mg	10 정	400mL	500mL
80mg	5 정	400mL	500mL

모든 정제가 완전히 분해될 때까지 (보통 30분) 플라스크를 교반기를 이용하여 교반한 후, 0.45-μm 이하의 멤브레인필터를 이용해 현탁액을 걸러준다. 이 때 첫 추출액 5mL는 버리고 그 이후부터 시험에 사용한다.

다. 정량한계용액: 추출용매 1mL 당 약 0.2μg의 아질사르탄메독소밀이 들어간 용액을 준비한다. 이는 0.02% 불순물 수준을 나타낸다. 예를 들어, 1.0mL의 표준액을 50mL 플라스크에 담고 추출용매로 표선까지 채운다.

라. 분리도용액: 아질사르탄메독소밀칼륨을 분해산물 (D-1)이 분리도용액상태에서 아질사르탄메독소밀칼륨의 0.05% 이상 형성될 수 있도록 열스트레스처리한다 (일반적으로 80℃에서 5일 또는 105℃에서 3일). 추출용매 1mL당 약 1mg의 열스트레스를



가한 아질사르탄메독소밀칼륨이 들어간 용액을 준비한다. 예를 들어, 10mg의 아질사르탄메독소밀에 해당하는 11mg의 열스트레스를 가한 아질사르탄메독소밀칼륨을 10mL 메스플라스크에 담고 추출용매로 표선까지 채운다.

마. 분석: 액체크로마토그래피 (HPLC) 시스템 (e.g., Waters alliance system; 2690, 2487, and Empower)을 이용하여 표준액과 검액을 표준액 및 검액을 각각 주입한 후, 선형기울기용리를 시작하고 분석한다.

컬럼: YMC-Pack Pro C18, 5 μ m, 4.6mm i.d. x 150m, P/N AS12S05-1546WT, YMC Co., Ltd 또는 이와 동등한 것

컬럼온도: 약 25℃

오토샘플러온도: 약 5℃

유속: 아질사르탄메독소밀의 유지시간이 약 54분이 되도록 조정한다 (보통 1.0mL/분)

주입량: 약 10 μ L

이동상 A : 0.05mol/L의 인산완충액 (pH 3.0)과 아세토니트릴의 혼합액 (19:1)

이동상 B : 아세토니트릴과 0.05mol/L의 인산완충액 (pH 3.0)의 혼합액 (7:3)

기울기프로파일

시간 (분)	이동상 A (%)	이동상 B (%)	용리
0-10	92 → 65	8 → 35	선형기울기
10-90	65 → 8	35 → 92	선형기울기
90-90.1	8 → 92	92 → 8	선형기울기
90.1-105	92	8	재평형화

실행시간: 대략 105 분 (약 90분간 데이터를 수집한다)

UV 검출파장: 240nm

주입순서: 정량한계용액 → 분리도용액 → 표준액 (3번 주입) → 공액 (추출용매) → 검액 (들) → 공액 (한 번 내지 다수) → 표준액

바. 계산: 다음의 공식을 이용하여 아질사르탄메독소밀(C₃₀H₂₄N₄O₈)에 대한 각각의 유연물질의 백분율을 계산한다.

$$\text{유연물질 (\%아질사르탄메독소밀)} = (A_T/A_S) \times W_S \times (1/50) \times 0.937 \times F$$

A_T : 검액에서 각 유연물질 피크 면적

A_S : 표준액에서 아질사르탄메독소밀의 피크 면적

W_S : 아질사르탄메독소밀칼륨 표준품의 무게 (mg)

0.937: 분자량 변환인자 (아질사르탄메독소밀/아질사르탄메독소밀칼륨)



F: 교정인자

물질	유지시간 (min)	상대적 유지시간	교정인자
U-1	ca. 19	0.35	0.7
U-2	ca. 33	0.62	0.8
U-3	ca. 37	0.69	1.0
U-4	ca. 39	0.72	1.0
U-5	ca. 41	0.78	1.0
U-6	ca. 50	0.92	1.0
아질사르탄메독소밀	ca. 54	(1.0)	(1.0)
U-7	ca. 70	1.31	1.0
Others	-	-	1.0

사. 시스템적합성:

- 1) 분리도: 아질사르탄메독소밀 (머무름 시간은 약 54분), D-1 은 순서대로 용리된다. 아질사르탄메독소밀과 D-1간의 분리도 R이 2이상이다.

$$R = 2(t_{R2} - t_{R1})/1.70(W_{h1} + W_{h2})$$

t_{R2}, t_{R1} : 분리도 측정에 사용한 두가지 물질의 머무름 시간 ($t_{R2} > t_{R1}$)

W_{h1}, W_{h2} : 1/2 피크 높이에서의 피크 너비

참고: 위에 기술한 미국약전의 분리도 (R)정의는 유럽약전 및 일본약전에 기술된 것과 비교해 수치요소의 반올림을 제외하고는 동일하다. $R = 1.18(t_{R2} - t_{R1})/(W_{h1} + W_{h2})$

- 2) Tailing factor: 아질사르탄메독소밀에 대한 Tailing factor가 1.5이하이다.

$$T = W_{0.05} / (2 \times f)$$

$W_{0.05}$: 5%피크 높이에서의 너비

f : 피크 최대에서 앞선 피크 끝까지의 거리, 기준선으로 부터 5% 피크 높이에서 측정된 거리

- 3) 3회 주입에 대한 RSD: 표준액에 대한 크로마토그래프를 그리고 피크 반응을 기록한다: 3회 주입에 대한 아질사르탄메독소밀 피크 면적의 상대표준편차가 5.7%이하이다.

$$\%RSD = (3\text{회 주입 } A_S \text{의 SD}) / (3\text{회 주입 } A_S \text{의 평균}) \times 100\%$$

RSD: 상대표준 편차

SD: 표준 편차



A_S : 표준액에서 아질사르탄메독소밀의 피크 면적

참고: %RSD 계산시 표준액에서 반올림 하지 않은 3개 피크면적에 대한 SD와 평균을 사용한다.

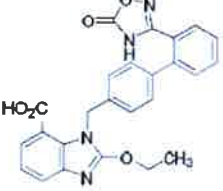
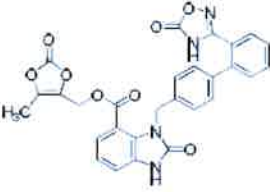
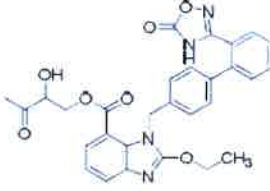
4) 정량한계용액: 정량한계용액 및 표준액의 피크 면적 비, R_{QL} 가 30에서 70사이이다.

$$R_{QL} = A_{S3}/A_{QL}$$

R_{QL} : 정량한계용액 및 표준액의 피크면적 비

A_{S3} : 표준액에서 아질사르탄메독소밀의 피크 면적

A_{QL} : 정량한계용액에서 아질사르탄메독소밀의 피크면적

유래	유연물질 명칭	구조식	분자식, 분자량
아질사르탄 메독소밀칼륨	EOA (U-2)		$C_{25}H_{20}N_4O_5$ 456.45
	2-Oxo analogue (U-3)		$C_{28}H_{20}N_4O_8$ 540.48
	E O A 2-hydroxy-3-oxobutyl ester (U-4)		$C_{29}H_{26}N_4O_7$ 542.54

5. 용출시험:

가. 표준원액의 조제: 아세트니트릴 1mL 당 약 1.1mg의 아질사르탄메독소밀을 함유하게 조제한다. 예를 들어, 55mg의 아질사르탄메독소밀에 해당하는 약 59mg의 아질사르탄메독소밀칼륨표준품을 정확히 재어 50mL의 용량플라스크에 담고 아세트니트릴로 표선까지 채운다. 표준원액 A와 표준원액 B 이렇게 2회 조제한다.

나. 표준액의 조제: 표준원액 XmL를 YmL의 용량플라스크에 넣은 후 용출용매*로 표선까지 채운다. 표준액 A와 표준액 B 이렇게 2회 조제한다.

*용출용매: 기포가 제거된 USP인산완충액 (pH 7.8)

아질사르탄메독소밀 용량	희석	
	표준원액의 양 (X)	용량플라스크 (Y)
20mg	2.0 mL	100 mL
40mg	2.0 mL	50 mL
80mg	2.0 mL	25 mL

다. 검액의 조제: 검체 1정씩을 각각의 용기에 넣고 아래와 같은 방법으로 용출기를 작동시킨다. 10mL를 추출해서 필터링 한 후 처음 5mL을 버리고 나머지를 시험액으로 사용한다.

항목	설명
기구	패들
교반	50rpm
용출액	탈기된 USP 인산완충액(pH 7.8)
용기 부피	900mL ($\pm 1\%$)
용기 온도	37°C ($\pm 0.5^\circ\text{C}$)
샘플링 시간	30분
샘플링 부피	10mL

라. 분석: UV-VIS spectrophotometer를 이용하여 다음의 조건에서 분석을 실시한다.

Data mode: 흡수 (Abs)

파장: UV 290nm

Band Pass: 2nm

Cell : 1cm quartz cell

Reference: 용출용매

분석순서: 표준액 A → 공액 (용출용매) → 표준액 B → 검액 → 표준액 B

마. 계산: 다음의 공식을 이용하여 아질사르탄메독소밀 ($\text{C}_{30}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_8$)의 양을 표시량의 %로 계산한다.



$$\text{용출률 (\%)} = \frac{A_T}{A_S} \times W_S \times 0.937 \times \frac{L}{50,000} \times \frac{C_S}{100} \times \frac{900}{L} \times 100$$

A_T : 검액의 흡광도

A_S : 표준액B의 흡광도

W_S : 표준액B에 대한 아질사르탄메독소밀칼륨 표준품의 중량(mg)

C_S : 아질사르탄메독소밀칼륨 표준품의 함량(%)

0.937: 분자량의 변환 인자 (아질사르탄메독소밀/아질사르탄메독소밀칼륨)

L : 아질사르탄메독소밀 ($C_{30}H_{24}N_4O_8$)의 표시량

바. 시스템적합성: 전체 검액에 대해서 이전 표준액 피크 면적 및 마지막 표준액 피크면적에 대한 상대 편차 (RDsys)가 2.0%를 초과하지 않을 때, 검액 데이터는 모두 유효하다.

$$RDsys(\%) = 100 \times |A_{SB1} - A_{SM}| / A_{SM} = 100 \times |A_{SB1} - A_{SB2}| / (A_{SB1} + A_{SB2})$$

$$\text{여기서, } A_{SM} = (A_{SB1} + A_{SB2}) / 2$$

RDsys: system check를 위한 상대 편차

$ASB1, ASB2, \dots$: 표준액 B로부터의 흡광도

6. 제제균일성시험: 아래의 HPLC법에 따라 시험한다. 단, 검액 및 표준액의 조제는 다음을 따른다.

가. 표준액A 및 표준액B의 조제: 추출용매* mL 당 약 0.4mg의 아질사르탄메독소밀 표준품을 함유하도록 조제한다. 예를 들어, 40mg 아질사르탄메독소밀에 해당하는 약 43 mg 아질사르탄메독소밀칼륨 표준품(W_S , mg)을 정확히 무게를 달아 100-mL 용량플라스크에 담고, 추출용매로 표선까지 채운다.

* 추출용매: 아세트니트릴, 물, 아세트산무수물의 혼합물 (80:20:1)

나. 검액의 조제: 이 약 1정을 XmL 용량플라스크에 넣은 후 YmL의 추출용매를 넣은 후 모든 정제가 완전히 분해될 때까지 교반하여 준다.

아질사르탄메독소 밀 용량	추출		
	샘플량	추출용매의 양 (Y)	용량플라스크 (Y)
20mg	1 정	30mL	50 mL
40mg	1 정	60mL	100 mL
80mg	1 정	120mL	200 mL

25



추출용매로 표선한 후, 0.45µm 이하의 필터를 이용해 현탁액을 걸러주고 첫 5mL 은 버린 후 그 이후부터 시험에 사용한다.

다. 분석: 액체크로마토그래피(HPLC) 시스템 (e.g., Waters alliance system: 2690, 2487, and Empower)을 이용하여 표준액 및 검액을 주입한 후, 분석한다.

컬럼: YMC-Pack Pro C18, 3 µm, 6.0-mm i.d. × 50-mm, AS12S03-0506WT, YMC Co., Ltd., 또는 이와 동등한 것

컬럼온도: 약 25℃

유속: 아질사르탄메독소밀의 유지시간이 약 6분이 되도록 조정한다 (보통 1.0mL/min)

주입량: 약 10µL

이동상: 아세토니트릴과 0.05mol/L의 인산완충액 (pH 3.0)의 혼합액 (1:1)

실행시간: 약 10분

UV 검출파장: 260nm

주입순서: 표준액 A (5번 연속주입) → 공액(추출용매) → 표준액 B → 검액(들) → 표준액 B

라. 계산: 다음의 공식을 이용하여 아질사르탄메독소밀 ($C_{30}H_{24}N_4O_8$)로써 표시량의 %로 계산한다.

$$\text{아질사르탄메독소밀의 함량 (표시량의 \%)} = (A_T/A_S) \times W_S \times C \times (1/40) \times 0.937$$

A_T : 검액에서 아질사르탄메독소밀의 피크 면적

A_S : 표준액 B에서 아질사르탄메독소밀의 피크 면적

W_S : 표준액 B 제조시 취한 아질사르탄메독소밀칼륨 표준품의 무게 (mg)

C : 아질사르탄메독소밀칼륨 표준액의 함량(%)

0.937: 분자량 변환인자 (아질사르탄메독소밀/아질사르탄메독소밀칼륨)

마. 시스템적합성:

1) Tailing Factor: 아질사르탄메독소밀에 대한 Tailing factor가 1.5를 초과하지 않는다.

$$T = W_{0.05} / (2 \times f)$$

$W_{0.05}$: 5%피크 높이에서의 너비

f : 피크 최대에서 앞선 피크 끝까지의 거리, 기준선으로부터 5% 피크 높이에서 측정한 거리

2) 이론적 plate 수: 아질사르탄메독소밀 피크의 이론적 plate 수는 2000 이상이다.

$$N = 5.54 \times (t / W_{h/2})^2$$

t : 피크유지시간

$W_{h/2}$: half-height에서의 피크의 너비

- 3) 5회 주입에 대한 상대표준편차 :표준액에 대한 크로마토그래프를 그리고 피크 반응을 기록하며, 피크 면적을 계산한다: 5회 주입에 대한 아질사르탄메독소밀 피크 면적의 상대표준편차가 2.0% 이하이다.

$$\%RSD = (5\text{회 주입 } A_{SA}\text{의 SD}) / (5\text{회 주입 } A_{SA}\text{의 평균}) \times 100\%$$

RSD : 상대표준 편차

SD : 표준 편차

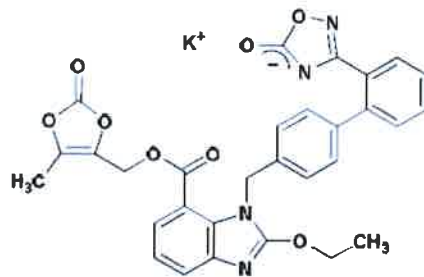
A_{SA} : 표준액A에서 아질사르탄메독소밀의 피크 면적

참고: %RSD 계산시 반올림 하지 않은 5개 피크 면적에 대한 SD와 평균을 사용한다.



아질사르탄메독소밀칼륨(별규)

아질사르탄메독소밀칼륨 (Azilsartan Medoxomil Potassium)



$C_{30}H_{23}KN_4O_8$ (MW: 606.62)

이 약은 정량할 때 아질사르탄메독소밀칼륨으로써 97.0 ~ 101.0%를 함유한다.

성상 흰색 내지 거의 흰색의 결정성 가루이다.

이 약은 디메틸설폭사이드, 디메틸포름아마이드, 메탄올에 잘 녹고, 아세트산에 녹으며, 아세토니트릴, 아세톤에는 약간 녹으며, 1-옥탄올, 테트라히드로푸란에는 매우 녹기 어려우며, 물, 디클로로메탄에는 거의 녹지 않는다.

확인시험

1) **적외부흡수스펙트럼측정법** 브롬화칼륨 약 0.1g 당 1~2mg의 이 약 및 주성분 표준품을 함유하는 브롬화칼륨분산물을 조제하여 아래의 조건에서 적외부흡수스펙트럼측정법의 브롬화칼륨정제법에 따라 측정할 때, 검체의 흡수스펙트럼은 표준품의 흡수스펙트럼과 동일한 파수에서 같은 강도의 흡수를 보인다.

<조작조건>

Scan Unit: % 투과율

Scan Range: 4000 - 400cm⁻¹

Scan number: 32

Resolution: 2cm⁻¹

2) 액체크로마토그래프법 (HPLC) 이 약을 가지고 아래의 정량법에 따라 시험할 때, 검체의 피크유지시간은 표준품의 $\pm 2.0\%$ 이다.

순도시험

1) 중금속 이 약 약 1.0g을 가지고 대한민국약전 (KP) 일반시험법의 중금속시험법 중 제 2법에 따라 시험할 때 20ppm이하이다.

2) 유연물질 이 약을 가지고, 아래의 액체크로마토그래프법(HPLC)에 따라 시험할 때, EOA(U-2)는 1.5% 이하, 2-Oxo Analog (U-3)은 0.15%이하, MOA(U-6)는 0.15% 이하, 기타 개개의 유연물질의 양은 0.10% 이하, 기타 유연물질의 합은 0.20% 이하이다. 총 유연물질의 합은 2.0% 이하이어야 한다.

가. 표준액의 조제: (예시) 아세트니트릴 1mL 당 약 10ug의 이 약 표준품을 함유하도록 조제한다.

나. 검액의 조제: (예시) 아세트니트릴 1mL당 약 1mg의 이 약을 함유하도록 조제한다.

다. 정량한계용액의 조제: 시스템적합성 용도로 아세트니트릴 1mL당 약 0.2 μ g의 이 약을 함유하도록 조제한다. 이는 0.02%의 불순물정도를 나타낸다.

라. 분리도용액의 조제: 아질사르탄메독소밀칼륨을 분해산물 (D-1)이 분리도용액상태에서 아질사르탄메독소밀칼륨의 0.05% 이상 형성될 수 있도록 열스트레스처리한다 (일반적으로 80℃에서 5일 또는 105℃에서 3일). 시스템적합성 용도로 아세트니트릴 1mL당 약 1mg의 열스트레스처리된 아질사르탄메독소밀칼륨을 함유하도록 조제한다.

(* 여기에 사용되는 용액들은 최종농도를 동일하게 유지하면, 용액제조시 무게 및 부피를 바꿀 수 있다)

마. 분석: 표준품, 검액, 정량한계용액, 분리도용액을 다음의 조건에서 액체크로마토그래프법(HPLC)에 따라 시험한다.

컬럼: YMC-Pack Pro C18, 5 μ m, 4.6mm i.d. x 150mm 또는 이와 동등한 것

컬럼온도: 약 25℃

오토샘플러 온도: 약 5℃



유속: 이 약의 유지시간이 54분이 되도록 조정한다 (보통 1.0mL/min)

주입량: 약 10 μ L

이동상A: 0.05mol/L 인산완충용액 (pH 3.0)과 아세토니트릴의 혼합액 (19:1)

이동상B: 아세토니트릴과 0.05 mol/L 인산완충용액 (pH 3.0)의 혼합액 (7:3)

분석시간: 약 105분

분석파장: 240nm

기울기프로파일:

시간 (분)	이동상 A (%)	이동상 B (%)
0-10	92 $\rightarrow$ 65	8 $\rightarrow$ 35
10-90	65 $\rightarrow$ 8	35 $\rightarrow$ 92
90-90.1	8 $\rightarrow$ 92	92 $\rightarrow$ 8
90.1-105	92	8

바. 계산: 아질사르탄메독소밀칼륨 ($C_{30}H_{24}KN_4O_8$)에 대한 각각의 유연물질의 백분율을 계산한다.

$$\text{각 유연물질의 함량(\%)} = \frac{A_T \times W_s \times 5 \times 5 \times 50 \times P \times F}{A_S \times 50 \times 50 \times 50 \times W_T}$$

A_T : 검액 중 아질사르탄메독소밀칼륨의 피크면적

A_S : 표준액 중 아질사르탄메독소밀칼륨의 평균 피크면적

W_S : 표준액 조제시 취한 표준품의 양 (g)

W_T : 검액 조제시 취한 아질사르탄메독소밀칼륨의 양 (g)

P: 표준품 역가

F: 교정인자

피크배치 및 교정인자

물질	유지시간 (min)	상대 유지시간	교정인자
U-1	ca. 19	ca. 0.35	0.7
U-2	ca. 33	ca. 0.62	0.8
U-3	ca. 37	ca. 0.69	0.9
U-4	ca. 39	ca. 0.72	1.0
U-5	ca. 41	ca. 0.78	1.0
U-6	ca. 50	ca. 0.92	0.8
아질사르탄메독소밀칼륨	ca. 54	(ca. 1.0)	(1.0)
U-7	ca. 70	ca. 1.31	1.0
기타	-	-	1.0

사. 시스템적합성

1) 분리능: 분리도용액에 대한 크로마토그래프를 그리고 피크 반응을 기록한다.

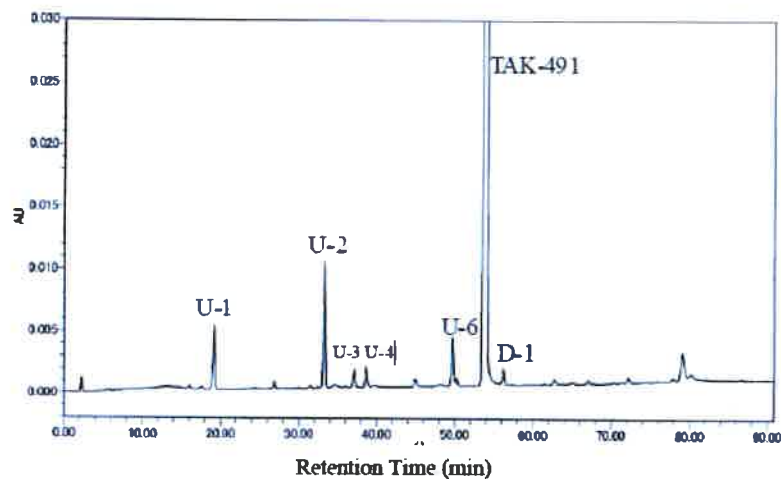


아질사르탄메독소밀칼륨(유지시간 약 54분), D-1 (유지시간 약 55분)이 순서대로 용리된다. 아질사르탄메독소밀칼륨과 D-1간의 분리도 R이 2이상이다.

$$R = 1.18(t_{R2} - t_{R1}) / (W_{h1} + W_{h2})$$

t_{R2}, t_{R1} : 분리도 측정에 사용한 두가지 성분의 유지시간 ($t_{R2} > t_{R1}$)

W_{h1}, W_{h2} : 1/2 피크 높이에서의 피크 너비



<분리도용액의 피크>

2) 대칭계수: 분리용액에 대한 크로마토그래프를 그리고 피크 반응을 기록한다. 아질사르탄메독소밀칼륨에 대한 대칭계수가 1.5를 초과하지 않는다.

$$T = W_{0.05} / (2 \times f)$$

$W_{0.05}$: 5%피크 높이에서의 너비

f : 최대피크에서 다음 피크 끝까지의 거리, 기준선으로부터 5% 피크 높이에서 측정한다.

3) 3회 주입에 대한 상대표준편차: 표준액에 대한 크로마토그래프를 그리고 피크 반응을 기록한다. 3회 주입에 대한 아질사르탄메독소밀칼륨 피크 면적의 상대표준편차는 5.7%를 초과하지 않는다.

$$\%RSD = (3\text{회 주입 } A_s \text{의 SD}) / (3\text{회 주입 } A_s \text{의 평균}) \times 100\%$$



%RSD: 상대표준편차

SD: 표준 편차

A_S: 표준액에서 아질사르탄메독소밀칼륨의 피크 면적

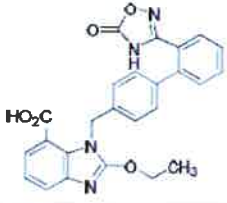
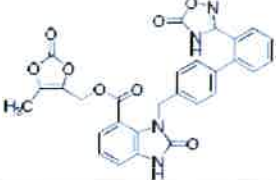
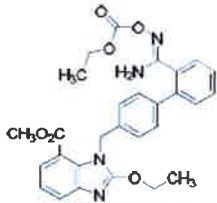
4) 정량한계용액: 표준액 및 정량한계용액에 대한 크로마토그래프를 그리고 피크 반응을 기록한다: 정량한계용액 및 표준액의 피크 면적 비 R_{QL}은 30~70이다.

$$R_{QL} = A_S / A_{QL}$$

R_{QL}: 정량한계용액 및 표준액의 피크면적 비

A_S: 표준액에서 아질사르탄메독소밀칼륨의 피크 면적

A_{QL}: 정량한계용액에서 아질사르탄메독소밀칼륨의 피크면적

EOA (U-2)	2-Oxo Analog (U-3)	MOA(U-6)
		
C ₂₅ H ₂₀ N ₄ O ₅ MW: 456.45	C ₂₈ H ₂₀ N ₄ O ₈ MW: 540.48	C ₂₈ H ₂₈ N ₄ O ₆ MW: 516.55

3) 잔류용매 아래의 시험방법에 따라 시험할 때 아세톤은 1000ppm 이하이어야 한다.

가. 표준액의 조제: 아세톤을 정확히 약 1g 취한 후, 디메틸설폭시드로 정확히 20mL을 만든다. 이 용액 1.0mL를 취한 후 디메틸설폭시드로 정확히 20mL을 만든다. 다시 이 용액 1.0mL를 취한 후, 디메틸설폭시드로 정확히 100mL로 만든다. 이 액 5.0mL를 GC 바이알에 옮긴 후 무수황산나트륨 1g을 넣은 후 혼합한다.

나. 검액의 조제: 이 약 정확히 0.5g을 GC 바이알에 담고 정확히 5.0mL의 디메틸설폭시드를 넣어 녹인다. 여기에 무수황산나트륨 1g을 넣은 후 혼합한다.

다. 공시험액의 조제: 정확히 5mL의 디메틸설폭시드를 GC 바이알에 담고 여기에 무수황산나트륨 1 g을 넣은 후 혼합한다.



라. 정량한계용액의 조제: 표준액 1.0mL을 디메틸설폭시드로 정확히 10mL로 만든다. 이 액 5.0mL를 GC 바이알에 담고, 무수황산나트륨 1g을 넣는 후 혼합한다.

(여기에 사용되는 용액들은 최종농도를 동일하게 유지하면, 용액제조시 무게 및 부피를 바꿀 수 있다)

마. 분석: 검액, 표준액 및 공시험액을 약 1mL의 일정한 부피로 주입한 후 다음과 같이 분석한다.

컬럼: 0.53mm x 30m fused silica analytical column coated with 1.0-µm chemically cross-linked polyethylene glycol compound (예, SUPELCOWAX10)

또는 이와 동등한 것

검출기: FID

평형화 온도: 약 120℃

평형화 시간: 대략 60분

주입구 온도: 약 140℃

검출기온도: 약 260℃

컬럼온도

시간 (분)	온도 (℃)	속도 (℃/분)
0	40	0
0 - 10	40	0
10 - 30	240	10
30 - 35	40	-35

직선성속도: 약 35cm/초

주입량: 일정하게 대략 1mL

주입모드: Split mode (1:5)

캐리어가스: 헬륨

실행시간: 대략 60분 (약 25분 동안 자료를 수집한다)

사. 계산: 아질사르탄메독소밀칼륨($C_{30}H_{24}KN_4O_8$)에 대한 용매의 양을 백만분을 (ppm)으로 계산한다.

$$\text{아세톤의 양(ppm)} = \frac{A_T}{A_S} \times \frac{W_S}{W_T} \times 125 \times \frac{P}{100}$$

A_T : 검액에서 아세톤의 피크면적

A_S : 표준액에서 아세톤의 피크면적

W_S : 표준액 조제시 취한 아세톤의 양 (g)

W_T : 검액조제시 취한 아질사르탄메독소밀칼륨의 양 (g)

125: 회석인자

P: 표준품 순도

아. 시스템적합성

- 1) 대칭계수: 표준액에 대한 크로마토그래프를 그리고 피크반응을 기록한다.
아세트톤 피크에 대한 대칭계수가 2.0 이하이다.

$$T = W_{0.05} / (2 \times f)$$

$W_{0.05}$: 5%피크 높이에서의 너비

f : 최대피크에서 다음 피크 끝까지의 거리, 기준선으로부터 5% 피크 높이에서 측정한다.

- 2) 이론단수: 표준액에 대한 크로마토그래프를 그리고 피크반응을 기록한다.
아세트톤 피크에 대한 이론단수가 12000 이상이다.

$$N = 5.54 \times (t / W_{h/2})^2$$

t : 유지시간

$W_{h/2}$: 1/2피크 높이에서 피크 너비

- 3) 6회 주입의 %상대표준편차: 표준액에 대한 크로마토그래프를 그리고 피크반응을 기록한다. 6회 반복 주입에 대한 아세트톤 피크반응의 상대 표준 편차가 15% 이하이다.

$$\%RSD = (6\text{회 주입에서 } A_S \text{의 SD}) / (6\text{회 주입에서 } A_S \text{의 평균}) \times 100\%$$

%RSD: 상대 표준 편차

SD: 표준편차

A_S : 표준액에서 아세트톤의 피크면적

- 4) 정량한계용액: 표준액 및 정량한계용액에 대한 크로마토그래프를 그리고 피크반응을 기록한다: 정량한계용액 및 표준액의 피크면적 비, R_{QL} 가 5~15이다.

$$R_{QL} (= A_S / A_{QL})$$

A_S : 표준액에서 아세트톤의 피크면적

A_{QL} : 정량한계용액에서 아세트톤의 피크면적

- 4) 2-ethylhexanoic acid : 아래의 액체크로마토그래프법에 따라 실시할 때 1.0% 이하이어야 한다.



가. 표준액의 조제: 2-ethylhexanoic acid을 정확히 약 0.05g을 취한 후, 회석액*으로 녹이고 정확히 50mL 가 되게 한다. 이 액 1mL를 취하여 회석액으로 정확히 10mL가 되게 한다.

*회석액: 메탄올과 디메틸설폭시드를 9:1의 비율로 혼합한 액

나. 검액의 조제: 밀링 공정 전 아질사르탄메독소밀칼륨을 정확히 약 0.2g을 취한 후 회석액으로 녹인 후 정확히 10mL가 되게 한다.

(여기에 사용되는 용액들은 최종농도를 동일하게 유지하면, 용액제조시 무게 및 부피를 바꿀 수 있다)

다. 분석: 표준액과 검액을 다음의 조건에서 동일한 부피(일정하게 약 10uL)만큼 각각 주입한 후 분석한다.

컬럼: Zorbax SB-CN, S-3.5 μm, 4.6 mm i.d. × 150 mm, 또는 이와 동등한 것

컬럼온도: 일정하게 약 40℃

이동상 A: 0.1% 인산 및 메탄올의 혼합물 (4:1)

이동상 B: 메탄올 및 0.1% 인산의 혼합물 (9:1)

유속: 약 1.2mL/min의 일정한 유속

분석시간: 약 40분

분석과장: UV 220nm

기울기프로파일:

시간 (분)	이동상 A (%)	이동상 B (%)
0	100	0
2	100	0
22	0	100
27	0	100
30	100	0
40	100	0

다. 계산:

$$2-Ethylhexanoicacid(\%) = \frac{A_T}{A_S} \times \frac{W_S}{W_T} \times 2 \times \frac{P}{100}$$

A_T: 검액으로부터 얻은 2-ethylhexanoic acid의 피크면적

A_S: 표준물질로부터 얻은 2-ethylhexanoic acid의 피크면적

W_S: 표준액 조제시 취한 2-ethylhexanoic acid의 양 (g)

W_T: 검액 조제시 취한 아질사르탄메독소밀칼륨의 양 (g)

P: 표준품 순도

마. 시스템적합성

1) 반복성: 시험 전 위의 조건에서 표준액의 2회 주입으로부터 얻은



2-ethylhexanoic acid의 피크면적의 차이는 2%이하이다.

2) 대칭계수: 시험 전 위의 조건에서 표준액으로부터 얻은 2-ethylhexanoic acid 피크의 대칭계수는 1.5 이하이다.

3) 이론적 plate 수: 시험 전 위의 조건에서 표준액으로부터 얻은 2-ethylhexanoic acid 피크의 이론적 plate 수는 30,000이상이다.

수분시험 이 약을 0.5g을 가지고 칼뿔서 적정법에 따라 시험할 때 0.3% 이하이어야 한다.

$$\text{수분}(\%) = \frac{\text{적정으로 인해 확인된 수분의 양}(\mu\text{g})}{W} \times 10^{-4}$$

W = 아질사르탄메독소밀칼륨의 무게 (g)

정량법 아래의 액체크로마토그래프법(HPLC)에 따라 시험할 때, 아질사르탄 메독소밀칼륨($\text{C}_{30}\text{H}_{23}\text{KN}_4\text{O}_8$)으로써 97.0 - 101.0% 이어야 한다.

가. 표준액의 조제: 아세토니트릴 1mL 당 약 0.1mg의 이 약 표준품 및 0.1mg의 p-메틸벤조페논을 포함하도록 조제한다.

나. 검액의 조제: 아세토니트릴 1mL당 이 약을 약 0.1mg, p-메틸벤조페논을 0.1mg을 포함하도록 조제한다.

다. 내부표준품동정용액: 시스템적합성용으로 아세토니트릴 1mL당 p-메틸벤조페논을 0.1mg을 포함하도록 조제한다.

라. 분석: 표준액, 검액 및 공시험액(아세토니트릴)을 다음의 조건에서 동일한 부피만큼 각각 주입한 후, 분석한다.

컬럼: YMC-Pack Pro C18, 3 μ m, 6.0 mm i.d. x 50mm 또는 이와 동등한 것

컬럼온도: 25℃로 일정하게

유속: 아질사르탄메독소밀칼륨의 유지시간이 약 6분정도 되게 조정한다 (보통 1.0mL/min)

주입량: 일정하게 약 10 μ L

이동상: 아세토니트릴과 0.05mol/L 인산완충액 (pH 3.0) 의 혼합액 (1:1)

실행시간: 대략 20분

UV-검출파장: 260nm

마. 계산: 다음의 공식을 이용하여 아질사르탄메독소밀칼륨의 함량을 계산한다.



아질사르탄메독소밀칼륨($C_{30}H_{23}KN_4O_8$)의 함량(%) = $(Q_T/Q_S) \times (W_S/W_T) \times C_S$

Q_T : 검액에서 피크면적비 (아질사르탄메독소밀칼륨/내부표준물질)

Q_S : 표준액에서 피크면적비 (아질사르탄메독소밀칼륨/내부표준물질)

C_S : 이 약 표준품 함량 (%)

바. 시스템적합성:

1) 분리도: 표준액에 대한 크로마토그래프를 그리고 피크반응을 기록한다. 아질사르탄메독소밀칼륨 및 p-메틸벤조페논의 순서로 용리된다. 아질사르탄메독소밀칼륨 과 p-메틸벤조페논 간의 분리도 R은 5 이상이다.

$$R = 1.18(t_{R2} - t_{R1}) / (W_{h1} + W_{h2})$$

t_{R2}, t_{R1} : 분리도 측정에 사용한 두 가지 물질의 유지 시간 ($t_{R2} > t_{R1}$)

W_{h1}, W_{h2} : 1/2 피크 높이에서의 피크 너비

2) 대칭계수: 표준액에 대한 크로마토그래프를 그리고 피크반응을 기록한다. 아질사르탄메독소밀칼륨 피크에 대한 대칭계수가 1.5이하이다.

$$T = W_{0.05} / (2 \times f)$$

$W_{0.05}$: 5% 피크 높이에서의 너비

f : 최대피크에서 다음 피크 끝까지의 거리, 기준선으로부터 5% 피크 높이에서 측정한다.

3) 5회주입의 %상대표준편차: 표준액에 대한 크로마토그래프를 그리고 피크반응을 기록하고 피크면적 비를 계산한다. 5회 주입에 대한 피크면적 비의 상대표준편차가 1.0%이하이다.

$$\%RSD = (5\text{회 주입에서 } Q_S\text{의 SD}) / (5\text{회 주입에서 } Q_S\text{의 평균}) \times 100\%$$

%RSD: 상대 표준 편차

SD: 표준편차

Q_S : 표준액에서 피크면적비 (아질사르탄메독소밀칼륨/내부표준물질)

4) 내부표준품 확인 : 내부표준액 주입 시, 표준액의 아질사르탄메독소밀칼륨 유지시간과 동일한 유지시간에서 검출된 피크 면적이 표준액에서 검출된 아질사르탄메독소밀칼륨 면적의 0.2%를 초과하지 않아야 한다.

입자도시험 레이저회절법에 따라 시험할 때 X_{10} 는 $0.5\mu\text{m}$ 이상, X_{50} 은 $1\sim 7\mu\text{m}$, X_{90} 은 $16\mu\text{m}$ 이하이어야 한다. 건식분산기를 이용한 HELOS 시스템 KF (Sympatec GmbH) 또는 동등한 것을 이용하여 이 약 약 0.1g을 샘플공급장치에 넣고 입자크기분포를 측정한다.

시스템적합성: 산화알루미늄 No.2 (또는 이와 동등한 것) 약 0.1g을 샘플공급장치에 넣은 후 입자크기분포를 정한다. 산화알루미늄 No. 2의 6회 반복 측정시, 아질사르탄메독소밀칼륨 측정 전/후 각각 3회 반복 측정시 지름 중간값의 %상대표준편차가 6% 이하이다.

$$\%RSD = (6\text{회 측정 } X_{50}\text{의 SD}) / (6\text{회 측정 } X_{50}\text{의 평균}) \times 100\%$$

%RSD: 상대 표준 편차

SD: 표준 편차

X_{50} : 산화알루미늄 No. 2 지름 중간값

저장방법: 차광기밀용기, 25°C 이하에서 보관한다.



저장방법 및 사용(유효)기간

차광기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 습기를 피하여 보관 제조일로부터 36개월



※ 본 증명서는 인터넷으로 발급되었으며, 홈페이지(<https://nedrug.mfds.go.kr>)의 발급번호를 통하여 위변조 여부를 확인할 수 있습니다.
또한, 문서하단의 바코드로도 진위확인(스캐너용 문서확인프로그램)을 하실 수 있습니다.