

뮤코펙트 정(염산암브록솔 30 mg)에 대한 암브렉트 정 의 생물학적 동등성

유정연** · 정선경** · 최미희** · 한상범*** · 이경률*** · 이희주***†

*서울의과대학연구소, **바이오코아주식회사
(2003년 6월 30일 접수 · 2003년 8월 20일 승인)

Bioequivalence of Ambrect™ Tablet to Mucopect™ Tablet (Ambroxol hydrochloride 30 mg)

Jeong-Yeon Yoo**, Sun Koung Joung**, Mee Hee Choi**, Sang Beom Han***,
Kyung Ryul Lee*** and Hee Joo Lee***†

*Department of Pharmacokinetics, Seoul Medical Science Institute, Seoul Clinical Laboratories, Seoul 140-809, Korea

**Department of Drug Development Service, BioCore Co., Ltd., Seoul 137-130, Korea

(Received June 30, 2003 · Accepted August 20, 2003)

ABSTRACT—A bioequivalence study of Ambrect™ tablets (Dong Wha Pharm. Ind. Co., Ltd.) to Mucopect™ tablets (Boehringer Ingelheim Korea, Ltd.) was conducted according to the guideline of Korea Food and Drug Administration (KFDA). Twenty four healthy male Korean volunteers received each medicine at the ambroxol hydrochloride dose of 30 mg in a 2×2 crossover study. There was a one-week wash out period between the doses. Plasma concentrations of ambroxol were monitored by a high-performance liquid chromatography for over a period of 24 hours after the administration. AUC_t (the area under the plasma concentration-time curve from time zero to 24 hr) was calculated by the linear trapezoidal rule method. C_{max} (maximum plasma drug concentration) and T_{max} (time to reach C_{max}) were compiled from the plasma concentration-time data. Analysis of variance was carried out using logarithmically transformed AUC_t and C_{max}. No significant sequence effect was found for all of the bioavailability parameters indicating that the crossover design was properly performed. The 90% confidence intervals of the AUC_t ratio and the C_{max} ratio for Ambrect™/Mucopect™ were 0.89–1.01 and 0.89–1.02, respectively. These values were within the acceptable bioequivalence intervals of 0.80–1.25. Thus, our study demonstrated the bioequivalence of Ambrect™ and Mucopect™ with respect to the rate and extent of absorption.

Key words—Ambroxol, Mucopect™, Ambrect™, Bioequivalence, HPLC

염산암브록솔(ambroxol hydrochloride; 4-[(2-amino-3,5-dibromophenyl)-methyl]amino)cyclohexanol hydrochloride)은 브롬헥신의 활성 대사체이며 점액 용해제로 점액 분비장애로 인한 급만성호흡기 질환, 급만성기관지염, 천식성기관지염, 부비강염 및 건선비염 등에 효과적으로 사용되고 있다. 염산암브록솔은 호흡기 분비물 중 표면활성물질의 생성을 촉진하여 분비물의 점도를 감소시키고 양을 증가시켜 점액의 배출을 촉진하고 호흡을 용이하게 하는 것으로 알려져 있다. 염산암브록솔은 경구투여 시 신속히 흡수되며 생체이용률은 70~80%에 달한다. 염산암브록솔 30 mg을 건강한 성인에게 경구투여 하였을 때 최고 혈중 농도는 56±25 ng/ml이며 최고 혈중 농도에 도달하는 시간은 2시간, 혈장 중 소실반감기는 3.72±1.8시간으로 보고되어 있다.¹⁾

국내의 염산암브록솔 제제는 한국베링거인겔하임주식회사

의 “뮤코펙트 정”이 최초로 발매되었으며, 또한 동화약품공업주식회사의 “암브렉트 정”을 비롯한 다수의 제제가 사용되고 있는데, 처방된 염산암브록솔 제제를 성분, 함량 및 제형이 동일한 다른 제제로 대체하여 조제하기 위해서는 약사법 제 23조의 2에 근거, 식품의약품안전청이 고시한 생물학적동등성시험기준²⁾에 따라 생체이용률 시험을 실시하여 대조약과 생물학적으로 동등하다는 것이 입증되어야 한다.

따라서 이 연구에서는 동화약품공업주식회사의 “암브렉트 정”(염산암브록솔 30 mg)이 한국베링거인겔하임주식회사의 “뮤코펙트 정”(염산암브록솔 30 mg)과 생체이용률에 있어서 통계학적으로 동등하다는 것을 입증하기 위해서 생물학적동등성시험기준²⁾에 따라 건강한 성인 남성 지원자 24명에게 1정(염산암브록솔 30 mg)씩을 경구투여 한 후, 각 피험자들의 혈중 약물농도 데이터로부터 구한 혈중 약물농도-시간곡선면적(AUC)과 최고 혈중 농도(C_{max}) 등의 생체이용률 파라미터에 대해 통계학적으로 고찰하여 두 제제간의 생물학적 동등성을 평가하였다. 이 시험은 식품의약품안전청으로부터 시

†본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로

Tel : 02)3461-0542, E-mail : hjlee@scllab.co.kr or hjlee@bio-core.com

협계획서의 승인을 받은 후 시험계획서에 따라 수행되었다.

실험 방법

시약 및 기기

시험약으로 동화약품공업주식회사의 “암브렉트 정”(제조번호: 2007, 유효기한: 2005. 8. 12), 대조약으로 한국베링거인겔하임주식회사의 “뮤코펙트 정”(제조번호: 182588, 사용기한: 2006. 11. 12)을 사용하였다.

암브록솔의 혈중 농도 분석 시험에 사용된 시약들로 암브록솔과 내부 표준물질 덤페리돈 표준품은 Sigma사(St. Louis, MO, USA)에서 구입하였다. 이동상으로 사용된 메탄올은 Merck사(Darmstadt, Germany)의 HPLC급 시약을 구입하여 사용하였으며 기타 시약들은 특급 및 1급 시약들을 사용하였다.

비교용출시험에서는 용출기(DST-810, 600A, 화인기기, 안양, 한국)와 자외부 분광광도계(PU8730, Unicam, Cambridge, UK)를 사용하였다. 또한 약물분석기기로는 컬럼 오븐이 부착되어 있는 HPLC용 펌프(1525 binary pump, Waters, Milford, MA, USA), 전기화학 검출기(ECD-300 electrochemical detector, Eicom, Tokyo, Japan), 자동주입기(717 plus autosampler, Waters), 탈기장치(In-line degasser AF, Waters)를 사용하였고, 컬럼은 Security C₁₈ guard cartridge (4.0 mm, 1×3.0 mm, i.d., Phenomenex, Torrance, CA, USA)를 장착한 Capcell Pak C₁₈ MG (150 mm, 1×2.0 mm, i.d., 5 μm, Shiseido, Tokyo, Japan), 데이터 처리장치로는 Waters사의 Breeze 3.2를 사용하였다.

비교용출시험

“뮤코펙트 정”과 “암브렉트 정”의 비교용출시험을 생물학적동등성시험 대상 생산로트에 대하여 수행하였다. 대조약과 시험약을 각각 6정씩 취하여 대한약전 용출시험법 중 제 2법(패들법)에 따라 시험하였고 시험액으로는 대한약전 제 7개정 봉해시험법의 제 1액(pH 1.2), 영국약전(1998)의 인산염 완충액(pH 4.0), 대한약전 제 7개정 봉해시험법의 제 2액(pH 6.8) 및 물 900 ml를 각각 사용하였다. 37±0.5°C에서 50 rpm으로 시험하여 용출 개시 5, 10, 15, 30, 45 및 60분에 용출액을 채취하고 0.45 μm 멤브레인 필터로 여과시킨 다음 자외부 파장 313 nm에서 흡광도를 측정하여 용출률을 계산하였다.

피험자 선정

피험자는 생물학적동등성시험 지원자 모집 공고를 통하

여, 19~55세의 건강한 성인 남성으로서 과거에 소화기계, 간장, 신장, 심혈관계, 중추신경계, 내분비계 및 혈액 질환의 병력이 없고 현재 타 약물을 복용하고 있지 않은 지원자를 모집공고 하고 지원자 28명을 모집하였다.

지원자 28명에 대한 건강진단은 서울시 종로구 인사동 194-4번지 소재 의료법인 하나로의료재단 하나로의원에서 실시하였다. 지원자들은 전문의의 문진과 내과적인 진찰을 받고 임상병리검사를 실시하였으며 이들 중 피험자 선정기준 및 제외기준에 따라 선정기준에 모두 적합하고 제외기준에 해당되지 않는 자로서 건강한 사람으로 판정된 24명을 피험자로 선정하였다. 본 시험의 피험자로 최종 선정된 사람들은 평균체중 66.1 kg, 평균연령 22.1세로, 24명 모두 남성이었다.

본 시험에 참여하는 지원자는 피험자에 대한 생물학적동등성시험 설명서에 의거한 설명회를 통하여 이 시험의 목적, 제제의 설명, 시험내용, 주의사항 및 보상 내용에 대한 설명과 질의 응답을 거쳐 시험내용에 대해 충분히 숙지한 후 자발적인 의사에 따라 서면동의절차를 거쳐 본 시험에 참가하였다.

피험자 관리

모든 피험자에게는 시험 전 10일 이내 및 시험기간 중에는 음주나 다른 약물의 복용을 금하였다. 시험 전일 오후 7시경에 피험자 전원을 소집하여 동일한 저녁 식사를 제공한 후 식사 종료 시점인 8시 이후부터 익일 투약 후 4시간까지는 금식하도록 하였으며 운동, 식사, 흡연, 음주 및 xanthine 계 음료 등을 제한 관리하였다. 총 24명의 피험자들을 무작위 배열하여 2×2 교차 시험에 의한 군별 투여계획에 따라 임의로 2군으로 나눈 후 시험내용과 주의사항을 다시 한번 주지시키고, 밤 10시 경에 취침하도록 하였다. 시험 당일 의료법인 하나로의료재단 하나로의원에 오전 7시경에 도착하여 시험 준비에 착수하였다. 투약 후 4시간까지는 일체의 음식(식수 포함)을 먹지 못하게 하였고 피험자들은 4시간째 채혈이 끝난 시점에서 동일한 식사를 하였고, 10시간째 채혈이 끝난 시점에 다시 동일한 식사를 하였다. 이 때 투약 후부터 12시간 채혈 시까지 병원 내에서 TV시청, 독서 등을 하게 하였고 과격한 운동, 수면, 눕는 자세는 금지시켰다. 12시간째 채혈이 끝난 후 밤 10시경에 취침하도록 하였다. 다음 날 아침 24시간 마지막 채혈을 마친 뒤 일주일 후 피험자들에게 2기 시험을 완료할 때까지 술이나 약물 복용을 일체 금지한다는 주의사항을 다시 한 번 주지시킨 후 귀가시켰다. 시험 전과정을 통하여 피험자 개개인의 상태를 관찰하여 증례기록서에 기록하였으며, 채혈이 끝난 후에는 담당의

사에 의해 혈압, 맥박, 기타 이상 유무를 확인하였고 피험자 전원에게서 이상이 없음을 확인하였다.

약물투약 및 혈액 채취

2x2 라틴 방격법에 따른 교차 시험법으로 투약계획을 세우고 24명의 피험자를 군당 12명씩 임의로 1, 2의 2군으로 분류한 후 제 1기 제 1군에는 대조약인 한국베링거인겔하임 주식회사의 “뮤코펙트 정”을, 제 2군에는 시험약으로 동화약품공업주식회사의 “암브렉트 정”을 투여하였고, 제 2기에는 그 반대로 투여하였다. 피험자에 대한 투약은 오전 8시부터 대조약과 시험약 각 1정을 물 240 ml와 함께 단회 경구투여하였다. 보고되어 있는 암브록솔의 혈중 소실반감기인 3.72 ± 1.8 시간을 토대로 식품의약품안전청 고시 제 2001-57호 18 조 3항에 따라 채혈시간은 반감기의 3배 이상인 24시간 동안으로 하였고 채혈횟수는 약물투약 직전과 투약 후 30분, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12시간 및 24시간의 총 12시점에서 실시하였다. 휴약기간은 투여된 약물이 완전히 체외로 배설될 수 있는 충분한 기간(투약 후 부터 유효성분 반감기의 최소한 5배 이상)으로 1주일로 하여 교차 시험을 행하였다.

투약 및 채혈은 의료법인 하나로의료재단 하나로의원(서울)에서 시험담당자인 전문의의 감독하에 실시하였다. 피험자들의 상완 정맥부위에 22 gauge heparin-locked I.V. 카테터(독십자 의료공업, 한국)를 설치하고 공혈액을 채혈한 다음 2분 간격으로 대조약 및 시험약을 투약하였다. 채혈 시 I.V. 카테터 중에 남아 있는 헤파린 처리 생리식염수를 완전히 제거하기 위해 매번 약 1 ml의 혈액을 빼내어 버린 다음 약 7 ml의 혈액을 heparinized vacutainer에 채취하고, 다시 I.V. 카테터 안에 잔류하는 혈액의 응고를 방지하기 위하여 주사용 헤파린을 넣은 주사용 생리식염수 0.5 ml를 주입하였다. 채혈된 혈액의 응고를 방지하고 혈구의 파괴를 막기 위해 vacutainer를 천천히 흔들어 섞고 잠시 방치한 다음 3,000 rpm에서 10분간 원심분리하였다. 다음 혈장만을 취하여 polypropylene 시험관에 옮겨 담고 영하 70°C에서 분석 시까지 보관하였다. 채혈 장소는 일반인들의 출입을 제한하였고, 채혈 기구는 완전히 멸균된 1회용 기구를 사용하였다.

혈장 중 암브록솔의 정량

혈장 중 암브록솔 함량은 이미 보고된 암브록솔의 분석법³⁾을 참고하여 검체를 처리한 후 HPLC/ECD를 이용하여 정량분석 하였으며 분석법에 대한 검증을 행한 후 시료를 분석하였다. 전기화학 검출기는 은/염화은 기준전극에 대하여 작업전위를 +850 mV로 하였고, 이동상으로는 50 mM 인산염 완충액:메탄올 혼액(30:70, v/v)을 사용하였으며 유속은

0.2 ml/min, 주입량은 30 µl로 하여 전처리된 혈장시료를 정량하였다.

검량선 작성을 위하여 염산암브록솔 표준품을 탈이온수에 녹여 농도를 암브록솔로서 1,000 µg/ml가 되도록 제조한 후 4°C에서 보관시키고, 이 용액을 냉동 보관하였던 공혈장으로 희석하여 암브록솔의 혈장 중 농도가 각각 5, 10, 20, 50, 100 및 200 ng/ml가 되도록 표준혈장을 만들었다. 또한 내부 표준물질인 돔페리돈은 메탄올에 녹여 1,000 µg/ml가 되도록 한 후 탈이온수로 50배 희석하여 20 µg/ml가 되도록 제조하였다.

표준혈장 1.0 ml를 15 ml 시험관에 넣고 여기에 내부표준물질 용액 100 µl와 25 mM 붕산염 완충액 1 ml를 가한 다음 탁상용 혼합기에서 잘 섞었다. 이 액에 에테르 6 ml를 넣어 왕복진탕기에서 15분 동안 추출하였다. 3000 rpm에서 10분간 원심분리 한 후 유기층을 취하여 깨끗한 시험관에 옮기고 질소 기류 하에 증발 건조시켰다. 여기에 헵탄 200 µl를 가하여 잘 녹인 후 다시 0.01 M 염산 200 µl를 넣어 암브록솔과 내부표준물질인 돔페리돈을 추출하였다. 수층 70 µl를 취하여 0.5 ml 시험관에 옮긴 후 이동상 70 µl를 가하여 잘 섞고 이 중 30 µl를 취하여 HPLC에 주입하였다. 내부표준물질에 대한 암브록솔의 피크 면적비와 이에 대응하는 농도비로부터 검량선을 작성하였으며 하루에 실험을 5번 시행하여 일내 재현성을 구하였고, 5일간 실험을 행하여 일간 재현성을 구하였다. 피험자로부터 각 시간별로 채취하여 보관하였던 혈장 시료를 실온에 방치하여 녹인 다음 0.5분간 진탕하고 이 혈장 시료 1.0 ml를 취하여 표준혈장과 동일한 방법으로 전처리 한 후 HPLC에 주입하고 검량선으로부터 각 시료의 농도를 정량하였다.

생체이용률 파라미터의 산출 및 통계처리

생체이용률 파라미터는 생체이용률 파라미터 계산 프로그램인 BA Calc 2002⁴⁾를 이용하여 구하였다. 각 피험자의 혈중농도-시간곡선하 면적(AUC_t)값은 약물투여 후 24시간까지의 각 피험자의 혈장 중 약물농도-시간곡선들로부터 사다리꼴 공식에 의해 구하였다. 최고 혈중 농도(C_{max})는 각 피험자의 혈장 중 약물농도-시간 곡선으로부터 가장 높은 혈장 중 농도를 읽은 값을 사용하였으며, T_{max}는 각 피험자의 혈장 중 약물농도-시간 곡선으로부터 최고 혈장 중 약물농도에 도달하는 시간을 읽은 값을 사용하였다.

생물학적동등성시험기준²⁾에 따라 시험약과 대조약간의 생물학적 동등성 평가를 위한 비교항목은 AUC와 C_{max}로 하였다. 생물학적동등성시험 통계처리용 프로그램인 K-BE Test 2002⁴⁾를 이용하여 각 파라미터들을 로그변환한 값에 대하여

유의수준(α)=0.05에서 분산분석을 실시하여 구간 순서효과를 검증하였고 대조약과 시험약의 로그변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간을 구하였다.

생물학적 동등성 평가

“뮤코펙트 정”에 대한 “암브렉트 정”의 생물학적 동등성 여부를 식품의약품안전청이 고시한 생물학적동등성시험기준²⁾에 따라 AUC_t, C_{max} 및 T_{max} 등을 비교 평가하였다.

결과 및 고찰

비교용출시험

생물학적동등성시험을 실시하기에 앞서 대조약과 시험약의 비교용출시험을 행하여 두 약이 생물학적으로 동등할 것 인지를 추정하고자 하였다. 이는 동일 성분을 동일량 함유하는 제제라고 하더라도 원료, 부형제 및 제조공정 등에 따라 용출의 양상이 다르게 나타날 수 있으므로 시험약과 대조약의 *in vitro* 용출특성을 비교하기 위하여 용출시험을 행하였다. 대한약전의 용출시험법 제 2법인 패들법에 따라 시험한 결과 pH 1.2, 4.0, 6.8 및 물의 4가지 시험액에서 시

험약과 대조약 모두 15분 이내에 85% 이상의 용출률을 나타내었고 모든 시험액에서 식품의약품안전청이 고시한 의약품동등성시험관리규정³⁾의 용출양상의 동등성 판정기준에 적합하여 두 제제간의 용출은 차이가 없는 것으로 판단되었다(Figure 1).

혈장 중 암브록솔의 정량

상기의 시험방법과 같이 검체를 처리하여 HPLC로 분석하였을 때 얻어진 크로마토그램은 Figure 2와 같았으며, 암브록솔 피크의 유지시간은 약 7.3분, 내부표준물질(덤페리돈) 피크의 유지시간은 약 5.2분이었고, 분석조건에서 각 물질의 분리상태는 양호하였다. 정량한계는 ICH guideline에 준하여 신호대 잡음비(S/N ratio)를 10으로 하고 정밀성이 20% 이하이고, 정확성이 80~120%인 조건을 만족하는 농도로 하여 5 ng/ml로 정하였다. 추출하지 않은 암브록솔과 내부표준물질의 피크 면적에 대한 추출한 시료의 피크 면적비로부터 구한 추출 회수율(%)은 각각 89.85±5.98%와 88.58±9.25%이었다. 혈장 시료로부터 구한 암브록솔의 검량선의 계산식은 피크 면적비(y)=0.00327×농도비(x)-0.0133 (r=0.999)로 5~200 ng/ml 범위에서 양호한 직선성을 나타내었다. 또한, 5,

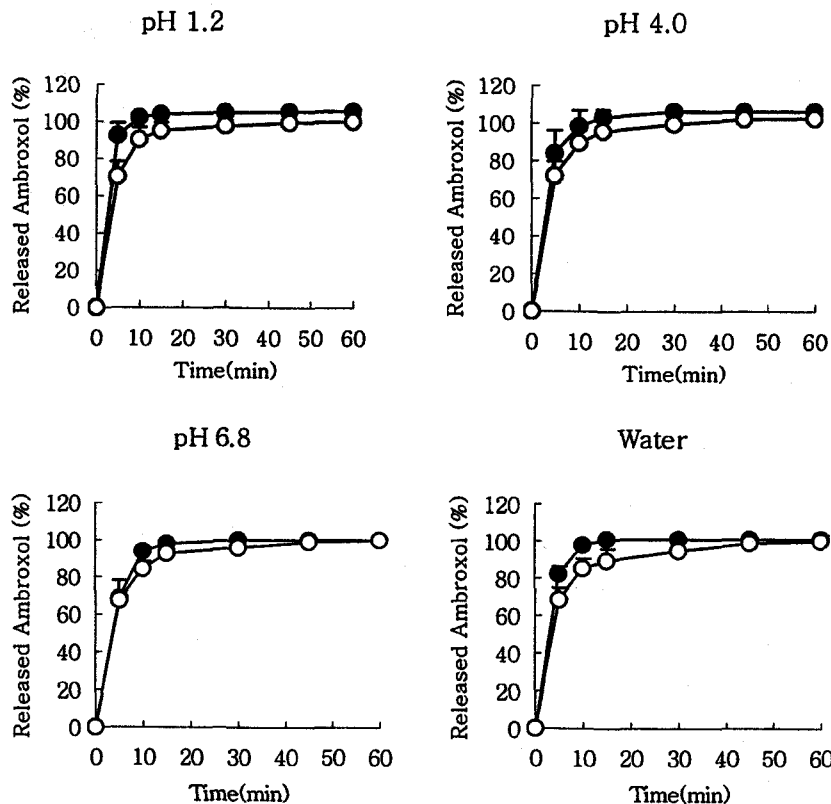


Figure 1—Dissolution profiles of ambroxol from Mucopect™ (●) and Ambrect™ (○) tablets in various dissolution media (pH 1.2, 4.0, 6.8 buffer solution and water, n=6, mean±S.D.).

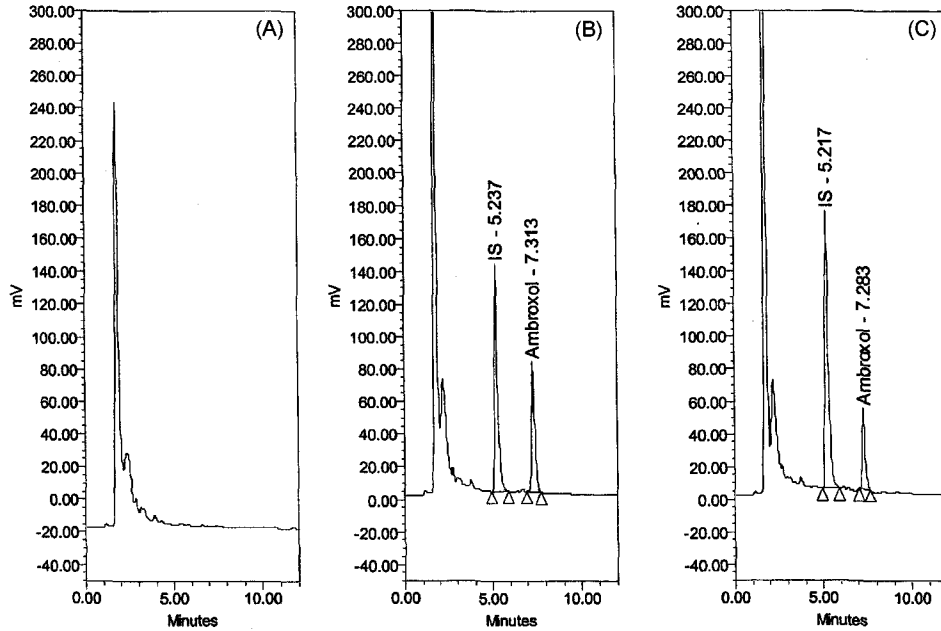


Figure 2—Chromatograms of (A) blank human plasma, (B) blank human plasma spiked with ambroxol (100 ng/ml) and internal standard (IS, domperidone 2 µg/ml) and (C) plasma sample at 3 hr after oral administration of 30 mg ambroxol hydrochloride tablets (The plasma concentration of ambroxol correspond to 44.4 ng/ml).

Table I—Precision and Accuracy Data for the HPLC Analysis of Ambroxol in Human Plasma

Concentration (ng/ml)	Precision (Coefficient of Variation: %)		Accuracy % (n=5)
	Intra-day (n=5)	Inter-day (n=5)	
5 (LOQ)	7.78	5.74	108.30
20 (low)	3.12	4.23	104.82
100 (medium)	6.81	8.52	104.59
200 (high)	6.24	3.69	101.07

LOQ: Limit of quantitation

20, 100 및 200 ng/ml 4가지 농도의 암브록솔 표준혈장을 분석하였을 때 본 분석방법의 정밀성 C.V.%는 일내 정밀성이 7.78% 이하, 일간 정밀성은 8.52% 이하, 정확성은 101.07~108.30%이었다(Table I).

이로부터 혈장 중 암브록솔에 대한 상기의 HPLC 분석법은 인체에 대한 생체 이용률 시험에 이용될 수 있는 충분한 감도, 특이성, 직선성, 정확성 및 정밀성을 갖고 있음을 알 수 있었다.

혈장 중 암브록솔의 농도 추이 및 생체이용률 파라미터 산출

피험자 24명에게 대조약 및 시험약을 경구투여 한 후 두 제제로부터 구한 평균 혈장 중 암브록솔의 농도-시간 곡선을 Figure 3에 나타내었다. 또한, 각 피험자에 있어서 두 제제의 생체이용률 파라미터의 실측치와 로그변환한 값을 정

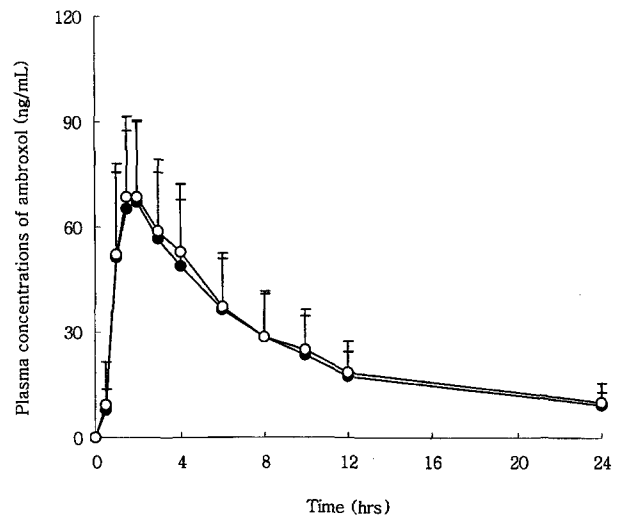


Figure 3—Mean (±S.D., n=24) plasma concentration-time curves of ambroxol following oral administration of Mucopect™ (●) and Ambrect™ (○) tablets at the ambroxol hydrochloride dose of 30 mg.

리하면 Table II와 같다. 대조약인 “뮤코펙트 정”의 평균 AUC_t(ng·hr/ml)는 624.22±229.94, 시험약인 “암브렉트 정”은 597.44±234.67로 대조약에 대한 평균치 차가 -4.29% 이었고, C_{max}(ng/ml)는 73.98±22.60과 71.21±22.60으로 -3.74%의 차이를 보였으며 T_{max} (hr)는 1.88±0.61과 1.83±0.38로 -2.22%의 차이를 나타내 대조약에 대한 시험약의 평균치 차이는 대조약의 ±20% 이내이었다.

Table II—Bioavailability Parameters for Each Volunteer Obtained after Oral Administration of Mucopect™ and Ambrect™ Tablets at the Ambroxol Hydrochloride Dose 30 mg

Volunteer	Mucopect™ Tablet					Ambrect™ Tablet				
	AUC _t (ng·hr/ml)	Log AUC _t	C _{max} (ng/ml)	Log C _{max}	T _{max} (hr)	AUC _t (ng·hr/ml)	Log AUC _t	C _{max} (ng/ml)	Log C _{max}	T _{max} (hr)
A-1	709.95	6.57	83.1	4.42	1.5	827.15	6.72	89.6	4.50	1.5
A-2	792.80	6.68	86.6	4.46	2.0	892.68	6.79	91.7	4.52	2.0
A-3	1139.08	7.04	128.7	4.86	2.0	1155.30	7.05	113.4	4.73	2.0
A-4	468.00	6.15	59.4	4.08	2.0	486.38	6.19	74.7	4.31	2.0
A-5	475.10	6.16	42.0	3.74	2.0	427.53	6.06	49.1	3.89	2.0
A-6	572.68	6.35	73.9	4.30	2.0	357.03	5.88	55.6	4.02	1.5
A-7	501.98	6.22	75.7	4.33	1.5	512.95	6.24	71.3	4.27	1.5
A-8	719.35	6.58	83.6	4.43	4.0	809.43	6.7	88.2	4.48	1.5
A-9	433.75	6.07	57.3	4.05	1.5	515.75	6.25	71.7	4.27	1.5
A-10	521.98	6.26	64.3	4.16	2.0	450.33	6.11	55.3	4.01	2.0
A-11	676.93	6.52	81.8	4.40	1.5	577.38	6.36	77.8	4.35	1.5
A-12	226.93	5.42	52.1	3.95	1.0	250.58	5.52	38.5	3.65	2.0
B-1	781.65	6.66	97.4	4.58	2.0	832.10	6.72	91.2	4.51	2.0
B-2	1085.28	6.99	101.1	4.62	2.0	709.78	6.56	85.7	4.45	2.0
B-3	977.35	6.88	116.1	4.75	1.5	850.55	6.75	107.1	4.67	1.5
B-4	452.53	6.11	58.6	4.07	3.0	443.40	6.09	53.1	3.97	3.0
B-5	545.48	6.30	59.1	4.08	1.5	433.83	6.07	42.7	3.75	2.0
B-6	350.20	5.86	38.6	3.65	2.0	330.10	5.8	31.6	3.45	2.0
B-7	585.23	6.37	64.6	4.17	1.5	699.73	6.55	86.7	4.46	2.0
B-8	621.95	6.43	57.8	4.06	2.0	754.58	6.63	86.6	4.46	1.0
B-9	606.18	6.41	73.1	4.29	1.0	506.05	6.23	54.2	3.99	2.0
B-10	890.18	6.79	101.1	4.62	2.0	860.00	6.76	93.8	4.54	2.0
B-11	488.70	6.19	61.6	4.12	1.5	372.68	5.92	48.9	3.89	2.0
B-12	358.05	5.88	57.8	4.06	2.0	283.30	5.65	50.5	3.92	1.5
Mean	624.22	6.37	74.0	4.26	1.88	597.44	6.32	71.2	4.21	1.83
(S.D.)	(229.94)	(0.38)	(22.6)	(0.30)	(0.61)	(234.67)	(0.41)	(22.6)	(0.34)	(0.38)

Table III—Statistical Results of Bioequivalence Evaluation between Two Ambroxol Hydrochloride Tablets

Statistical parameter	Bioavailability parameters ($\alpha=0.05$)	
	AUC _t	C _{max}
Difference	-4.29%	-3.74%
Power (1- β)	0.9	0.9
F value ^a	0.038	0.115
Test/Reference point estimate	0.947	0.952
90% confidence interval	$\log 0.89 \leq \delta \leq \log 1.01$	$\log 0.89 \leq \delta \leq \log 1.02$

The AUC_t and C_{max} values were calculated on the basis of logarithmically transformed data.

^aF(1,22)=4.301

시험결과에 대한 통계처리 및 고찰

Table II에 나타난 각 피험자의 로그변환한 AUC_t값 및 C_{max}값에 대하여 분산분석을 행하여 얻은 통계검정결과를 Table III에 나타내었다. 이 통계처리 결과에서 알 수 있듯이

유의수준 (α)=0.05의 구간 순서 효과 검정에서 F값이 F분석 표의 한계값인 F(1,22)=4.301보다 작아 교차 시험이 제대로 이루어졌음을 확인할 수 있었다. 또한, 대조약과 시험약의 로그변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log 0.89에서 log

1.01 및 log 0.89에서 log 1.02로서 log 0.8에서 log 1.25 이내이어야 한다는 생물학적동등성시험기준²⁾을 만족하였다. 이상의 결과로부터 시험약인 “암브렉트 정”은 대조약인 “뮤코펙트 정”에 대하여 평가항목 AUC_t와 C_{max}에 있어 생물학적으로 동등함을 알 수 있었다.

결 론

식품의약품안전청고시 생물학적동등성시험기준²⁾에 따라 동화약품공업주식회사의 “암브렉트 정”을 시험약으로 하고 한국베링거인겔하임주식회사의 “뮤코펙트 정”을 대조약으로 하여 2×2 교차 시험법에 따라 건강한 성인 남성 지원자 24 명에게 1정(염산암브록솔 30 mg)씩을 경구 투여한 후, 각 피험자들의 혈중 약물농도 데이터로부터 구한 혈중 농도-시간 곡선하 면적(AUC_t)과 최고 혈중 농도(C_{max}) 등의 생체이용률 파라미터에 대해 통계학적으로 고찰하여 두 제제간의 생물학적 동등성을 평가하였다. 또한 대한약전 용출시험법 중 제 2법(패들법)에 따라 비교용출시험을 행하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 대조약인 “뮤코펙트 정”과 시험약인 “암브렉트 정”에 대해 대한약전의 용출시험법 제 2법인 패들법에 따라 시험한 결과 pH 1.2, 4.0, 6.8 및 물의 4가지 시험액에서 시험약과 대조약 모두 15분 이내에 85% 이상의 용출률을 나타내었고 모든 시험액에서의 용출양상도 유사하였다.

2. 두 가지 비교평가항목(AUC_t 및 C_{max})의 로그변환한 값에 대하여 분산분석을 실시한 결과 각 비교항목에 있어 모두 유의수준(α)=0.05의 균간 순서효과 검정에서 F값이 F분 석표의 한계값 보다 작아 교차시험이 제대로 이루어졌음을 확인할 수 있었다. AUC_t의 경우 대조약과 시험약의 로그변

환한 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log 0.89에서 log 1.01 이었고 C_{max}의 경우 대조약과 시험약의 로그변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log 0.89에서 log 1.02로서 두 항목 모두 log 0.8에서 log 1.25 이내이어야 한다는 생물학적동등성시험기준²⁾을 충족시켰다.

이와 같이 시험약인 “암브렉트 정”은 대조약인 “뮤코펙트 정”에 대하여 생물학적 동등성의 판단 기준인 두 항목(AUC_t 와 C_{max})에서 모두 동등한 것으로 나타나 두 제제는 생물학 적으로 동등하다고 사료되었다.

감사의 말씀

본 연구는 동화약품공업주식회사의 지원을 받아 서울의과 학연구소에서 수행되었으며, 이에 감사드립니다.

문 헌

- 1) Von H. Vergin, G. B. Bishop-Freudling, M. Miczka, V. Nitsche, K. Strobel and F. Matzkies, The pharmacokinetics and bioequivalence of various dosage forms of ambroxol. *Arzneimittelforschung*, **35**, 1591-1595 (1985).
- 2) 식품의약품안전청 고시 제 2002-60호, 생물학적동등성시험기준 (2002. 11. 22).
- 3) F. J. Flores-Murrieta, C. Hoyo-Vadillo, E. Hong and G. Castaneda-Hernandez, Assay of ambroxol in human plasma by high-performance liquid chromatography with amperometric detection. *J. Chromatogr.*, **490**, 464-469 (1989).
- 4) Y. J. Lee, Y. G. Kim, M. G. Lee, S. J. Chung, M. H. Lee and C. K. Shim, Analysis of bioequivalence study using log-transformed model. *Yakhakhoeji*, **44**, 308-314 (2000).
- 5) 식품의약품안전청 고시 제 2002-61호, 의약품동등성시험 관리규정 (2002. 11. 22).