

## 비유피-4 정(염산프로피베린 20 mg)에 대한 건일염산프로피베린 정의 생물학적동등성

조혜영 · 박은자 · 강현아 · 백승희 · 김세미 · 박찬호 · 오인준 · 문재동\* · 이용복†

전남대학교 약학대학 부속 생물학적동등성 및 가교시험연구소, \*전남대학교 의과대학  
(2004년 8월 23일 접수 · 2004년 10월 6일 승인)

### Bioequivalence of Kuhnil Propiverine Hydrochloride Tablet to BUP-4 Tablet (Propiverine Hydrochloride 20 mg)

Hea-Young Cho, Eun-Ja Park, Hyun-Ah Kang, Seung-Hee Back, Se-Mi Kim, Chan-Ho Park,  
Injoon Oh, Jai-Dong Moon\* and Yong-Bok Lee†

Institute of Bioequivalence and Bridging Study, College of Pharmacy, Chonnam National University, Gwangju 500-757, Korea

\*Medical School, Chonnam National University, Gwangju 501-757, Korea

(Received August 23, 2004 · Accepted October 6, 2004)

**ABSTRACT**—The purpose of the present study was to evaluate the bioequivalence of two propiverine hydrochloride tablets, BUP-4 (Jeil Pharm. Co., Ltd.) and Kuhnil Propiverine Hydrochloride (Kuhnil Pharm. Co., Ltd.), according to the guidelines of the Korea Food and Drug Administration (KFDA). The propiverine release from the two propiverine hydrochloride formulations *in vitro* was tested using KP VIII Apparatus II method with a variety of dissolution media (pH 1.2, 4.0, 6.8 buffer solutions, water and blend of polysorbate 80 into pH 6.8). Twenty six healthy male subjects,  $23.73 \pm 2.79$  years in age and  $67.04 \pm 7.93$  kg in body weight, were divided into two groups and a randomized  $2 \times 2$  cross-over study was employed. After one tablet containing 20 mg as propiverine hydrochloride was orally administered, blood was taken at predetermined time intervals and the concentrations of propiverine in serum were determined using HPLC method with UV detector. The dissolution profiles of two formulations were similar at all dissolution media. Besides, the pharmacokinetic parameters such as  $AUC_t$ ,  $C_{max}$  and  $T_{max}$  were calculated and ANOVA test was utilized for the statistical analysis of the parameters using logarithmically transformed  $AUC_t$ ,  $C_{max}$  and untransformed  $T_{max}$ . The results showed that the differences between two formulations based on the BUP-4 were 0.17%, 7.98% and 4.55% for  $AUC_t$ ,  $C_{max}$  and  $T_{max}$ , respectively. There were no sequence effects between two formulations in these parameters. The 90% confidence intervals using logarithmically transformed data were within the acceptance range of  $\log(0.8)$  to  $\log(1.25)$  (e.g.,  $\log(0.88)$ – $\log(1.12)$  and  $\log(0.90)$ – $\log(1.15)$  for  $AUC_t$  and  $C_{max}$ , respectively). Thus, the criteria of the KFDA bioequivalence guideline were satisfied, indicating Kuhnil Propiverine Hydrochloride tablet was bioequivalent to BUP-4 tablet.

**Key words**—Propiverine, BUP-4, Kuhnil Propiverine Hydrochloride, Bioequivalence, HPLC

염산프로피베린(propiverine hydrochloride, 1-methyl-4-piperidyl diphenylpropoxyacetate hydrochloride)은 방광평활근의 muscarine 수용체에 특이적으로 결합하여 경쟁적·비경쟁적으로 항콜린작용을 나타낼 뿐 아니라 방광조직에의 칼슘 유입과 칼슘 유입에 의한 내향전류 생성을 차단시킴으로써 방광 평활근 수축을 억제하는 제제이다. 염산프로피베린은 경구투여시 위장관에서 잘 흡수되며, 최고혈중농도 도달 시간은 약 2.3시간이고, 초회통과효과를 받아 평균 절대 생체이용률은 약 41%가 된다고 보고되어 있다. 또한 염산프로피베린은 경구투여 후 N-옥사이드 대사체를 생성하는데 염산프로피베린은 약 90%, N-옥사이드 대사체는 약 60%의

혈장단백결합률을 나타내고 있다.<sup>1-9)</sup> 한편, 염산프로피베린은 뇨, 담즙 및 대변으로 배설되는데 소실반감기는 문헌에 따라 약 20시간이 된다고 보고<sup>9)</sup>하고 있는 것도 있는 반면에 일본 의약품집<sup>10)</sup>에서는 건강 성인 남자에게 염산프로피베린 20 mg을 경구투여한 후 최고혈중농도 도달시간은  $0.8 \pm 0.6$ 시간, 소실상 반감기는  $39.2 \pm 18.2$ 시간이 된다고 보고하고 있으며, 우리나라 식품의약품안전청 독성연구원에서 발표한 표준지침서<sup>11)</sup>에 따르면 건강한 한국인 성인 남성에게 염산프로피베린 20 mg을 경구투여하였을 때 최고혈중농도 도달시간은  $2.63 \pm 0.88$ 시간, 최종상 반감기는  $14.73 \pm 9.59$ 시간으로 보고하고 있어 생체이용률 및 약물속도론적으로 중요한 파라미터인 소실반감기 등이 문헌에 따라 큰 차이를 보이고 있다.

국내에서는 제일약품 주식회사에서 “비유피-4 정”이라는 상품명으로 염산프로피베린 정제(염산프로피베린 20 mg)를

†본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로

Tel : 062)530-2931, E-mail : leeyb@chonnam.chonnam.ac.kr

제조하여 시판하고 있다. 한편, 제제학적으로 동등한 제제나 제제학적으로 대체 가능한 제제의 시판을 위하거나 의사 또는 치과의사가 처방전에 기재한 의약품의 성분·함량 및 제형이 동일한 다른 의약품으로 대체하여 조제할 수 있게 하기 위해서는 식품의약품안전청이 고시한 생물학적동등성시험기준<sup>12)</sup>에 따라 생체 시험을 통해 생체이용률에 있어서 통계학적으로 동등하다는 것을 입증하여야 할 필요가 있다.

따라서, 본 연구에서는 건일제약 주식회사에서 발매하고자 하는 염산프로피베린 제제인 “건일염산프로피베린 정”이 기존의 염산프로피베린 제제인 “비유피-4 정”과 그 생체이용률에 있어서 통계학적으로 동등하다는 것을 입증하기 위해서 생물학적동등성시험기준<sup>12)</sup>에 따라 건강한 성인 남자(만 19~31세) 26명을 대상으로 라틴 방격법에 따라 생체내 이용률 시험을 한 후, 얻어진 염산프로피베린의 혈청 중 약물농도-시간 곡선하 면적(AUC), 최고 혈청 중 농도(C<sub>max</sub>)와 최고 혈청 중 농도 도달시간(T<sub>max</sub>)에 대하여 T<sub>max</sub>를 제외한 AUC와 C<sub>max</sub>는 로그변환한 후 통계검정과 분산분석(ANOVA, analysis of variance)을 통하여 생물학적동등성을 비교 판정하고자 하였을 뿐만 아니라 한국인에 있어서 염산프로피베린에 대한 약물동태추이를 좀더 명확하게 밝히고자 하였다. 아울러, “건일염산프로피베린 정”과 “비유피-4 정”에 대하여 대한약전 제 8개정 용출시험법 중 제 2법(폐쇄법)에 따라 비교용출시험을 행하였다. 그리고 본 시험은 식품의약품안전청으로부터 시험계획서의 승인을 얻은 후 시험계획서에 따라 수행되었으며 모든 피험자의 동의를 받아서 이루어졌다.

## 실험 방법

### 시약 및 기기

시험에 사용된 시험약은 의약품임상시험관리기준<sup>13)</sup> 제 36조 및 제 37조의 규정에 따라 제조한 건일제약 주식회사(서울)의 “건일염산프로피베린 정”(제조번호: 시체제 001, 제조일자: 2003. 12. 7), 대조약은 식품의약품안전청으로부터 허가를 받아 제일약품 주식회사(서울)에서 시판하고 있는 “비유피-4 정”(제조번호: BPC901, 사용기한: 2005. 9. 27)으로 염산프로피베린을 20 mg 함유하는 정제이었다.

염산프로피베린 표준품은 건일제약 주식회사로부터 제공 받았으며, 내부표준물질로 사용한 옥시부티닌 및 메칠 L-부틸에텔(Sigma Chemical Co., St Louis, MO, 미국), HPLC 용 아세토니트릴(Fisher Scientific., Fair Lawn, NJ, 미국), 생리식염수 및 헤파린(이상 중외제약, 서울, 한국)은 시판품을, 증류수는 Milli Q(Millipore Co., Milford, MA, 미국)에서 18 M $\Omega$ -cm로 통과시킨 것을 사용하였다. 인산이수소칼륨,

인산이수소칼륨 및 기타 시약들은 특급 및 1급 시약들을 사용하였다.

용출시험용 기기로는 용출시험기(Pharma Test PTWS-12E, Hainburg, 독일), 액체크로마토그래피(Hewlett Packard, CA, 미국)를 사용하였으며, 약물분석 기기로는 HPLC용 펌프(LC 10ADvp, Shimadzu, Kyoto, 일본), LiChroCART column with Superspher 60 RP Select B(입자경 3  $\mu$ m, 3.0 mm  $\times$  125 mm, Merck KGaA, Darmstadt, 독일), UV 검출기(SPD 10Avp, Shimadzu, Kyoto, 일본), 주입기(Model 9725i, Rheodyne, Cotati, CA, 미국), 적분계(SCL-10Avp, Shimadzu, Kyoto, 일본), 원심분리기(UNION 55R, Hanil Science Industrial Co., 인천, 한국), pH 측정기(Model 7, Corning Ltd., Halstead Essex England, 영국) 및 탁상용 혼합기(G560, Scientific Co., Bohemia, NY, 미국)를 사용하였다.

### 비교용출시험

대조약 “비유피-4 정”과 시험약 “건일염산프로피베린 정” 각 12정씩을 취하여 대한약전 제 8개정 용출시험법 중 제 2법(폐쇄법)에 따라 37  $\pm$  0.5°C에서 50 rpm으로 시험하였다. 용출액은 용출시험 조건에 따라 pH 1.2, 4.0, 6.8 및 물의 용출액, 그리고 pH 6.8의 용출액에 1.0 w/v%의 폴리소르베이트 80(PSB 80)을 첨가한 액을 각각 900 ml씩 사용하였다. 용출개시 10, 15(pH 4.0), 20(pH 1.2), 30, 45, 60, 90, 120(물), 180, 240, 300 및 360분(pH 6.8 및 pH 6.8 + PSB 80)에 용출액을 채취하고 0.45  $\mu$ m 멤브레인 필터로 여과시킨 다음 HPLC UV 검출기(220 nm)를 사용하여 용출률을 산출하였다.

### 피험자 선정

피험자는 식품의약품안전청이 고시한 생물학적동등성시험기준<sup>12)</sup>에 근거하여 만 19~55세의 건강한 성인 남성 지원자를 공고를 통하여 모집하였다. 38명의 지원자가 이 시험에 대한 설명회에 참석하였다. 이들 중 전남대학교 병원(광주)에서 전문의사의 건강진단을 실시하여 건강인으로 판정된 자 26인을 선정하였다. 피험자로 선정된 사람들의 평균 체중은 67.04  $\pm$  7.93 kg, 평균 나이는 만 23.73  $\pm$  2.79세이었다. 이들로부터 동의를 받은 후 생물학적동등성시험을 실시하였다.

모든 지원자는 정해진 투약일 일주일 전부터 항생제 및 진통제 등을 포함한 일체의 약물 복용을 금지하였을 뿐만 아니라 흡연 및 xanthine계 음료 등을 제한 관리하였다. 시험 전날 오후 8시부터 시험 당일 투약 후 4시간까지는 금식시켰다. 또한 시험 기간 중에는 연구자의 지시에 따라 모두 같은 식단의 식사 및 경미한 활동을 하게 하였다.

### 약물 투약 및 혈액 채취

약물 투약은 2시기 2제품의 라틴 방격법에 따른 교차시험법으로 투약계획을 세우고 26명의 피험자를 군당 13인씩 임의로 A, B 2군으로 나누고 제 I기때 A군에는 대조약인 “비유포-4 정”을, B군에는 시험약인 “건일염산프로피베린 정”을 투여하였고 제 II기때에는 그 반대로 투여하였으며 투여량은 1정(염산프로피베린 20 mg)으로 하였다. 한편, 염산프로피베린의 최종상의 반감기는 약 20시간<sup>9)</sup> 및  $39.21 \pm 18.2$ 시간<sup>10)</sup> 및  $14.73 \pm 9.59$ 시간<sup>11)</sup>으로 보고되어 있어 생물학적동등성시험 기준 제 18조 제 4항 휴약기간의 산정기준에 따라 충분한 휴약기간을 두고자 11일로 하였다.

피험자들 모두에게 heparin-locked(150 unit/ml) Angiocatheter(JELCO™, 22G, Johnson&Johnson Medical, Pomezia, 이탈리아)를 팔 또는 손등의 정맥부위에 설치하고 대조약 또는 시험약 각각 1정씩을 240 ml의 물과 함께 복용시켰다. 채혈시점은 각 피험자로부터 식품의약품안전청 국립독성연구원 표준지침<sup>11)</sup>에서 제시한 바에 따라 투약직전, 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 12, 24, 48 및 72시간째(총 12시점)에 약 5 ml의 혈액을 채취하여 혈구분리용 원심분리관에 넣고 3,000 rpm에서 20분간 원심분리한 후 즉시 혈청분리관을 사용하여 혈청을 채취하고 분석시까지 영하 80°C에서 보관하였다.

채혈 및 피험자의 휴식 등의 모든 일은 전남대학교 병원에서 타인과 격리된 상태에서 이루어졌다.

### 혈청 중 프로피베린의 정량

혈청 중 프로피베린 함량은 식품의약품안전청 국립독성연구원 표준지침<sup>11)</sup>에서 제시한 염산프로피베린 HPLC분석법에 따라 상기 기기 조건하 실온에서 이동상으로는 0.007 M, 인산염원충액(pH 7.3):아세토니트릴=30:70(v/v)의 혼합용액을 사용하고 유속 0.7 ml/min, 주입량 50 µl 및 UV 검출기(220 nm)를 이용하여 정량하였고 다음과 같이 검량선을 작성하였다.

염산프로피베린 표준품을 물에 녹여 농도를 프로피베린으로서 1000 µg/ml로 만든 후 냉장 보관시키고, 이 용액을 냉동 보관하였던 공혈청으로 희석하여 프로피베린의 혈청 중 농도가 각각 10, 25, 50, 100, 200 및 400 ng/ml씩 되도록 검량선용 표준 혈청액을 만들었다. 각각의 검량선용 표준혈청 1.0 ml에 내부표준물질로 옥시부티닌 수용액(40 µg/ml) 20 µl를 가한 후 흔들어 섞었다. 여기에 4.5 ml의 메칠 t-부틸에테를 가하고 40초간 흔들어 추출한 다음 2,500 g에서 10분간 원심분리시켰다. 이 과정을 2회 반복하고 유기용매층을 취하여 시험관에 옮긴 다음 80°C 질소기류하에서 증발 건조시켜 잔사를 이동상 100 µl로 녹인 다음 30초간 혼합하고, 이 중 50 µl를 취하여 HPLC에 주입하였다. 여기에서

얻은 내부표준물질의 피이크 면적에 대한 프로피베린의 피이크 면적비를 구하여 검량선을 작성하였으며 하루에 실험을 5번 시행하여 일내 재현성을 구하였고 연속하여 5일간 실험을 행하여 일간 재현성을 구하였을 뿐만 아니라 25, 100 및 200 ng/ml 농도에서 각각 5회 측정하여 정확성을 평가하고 상기 농도에서 물에 대한 평균 상대추출율을 구하였다.

한편, 혈청 시료의 분석은 먼저 피험자로부터 각 시간별로 채취하여 영하 80°C에 보관했던 혈청 시료를 실온에 방치하여 녹인 후 3초간 진탕한 다음 이 혈청 1.0 ml를 취하여 시험관에 옮기고 여기에 내부표준물질로 옥시부티닌 수용액(40 µg/ml) 20 µl를 가한 후 상기 검량선 작성을 위한 추출법에 따라 추출하여 얻어진 크로마토그램으로부터 내부표준물질의 피이크 면적에 대한 프로피베린의 피이크 면적비를 구하여 미리 작성된 검량선에 의해 혈청 시료 중 프로피베린의 농도(ng/ml)를 산출하였다.

### 약물속도론적 파라미터의 산출

“비유포-4 정” 및 “건일염산프로피베린 정”을 각각 1정씩 26명의 지원자에게 라틴 방격법에 따른 교차시험법에 따라 경구 투여하여 얻은 각 제품의 혈청 중 약물농도-시간 곡선으로부터 AUC<sub>0-t</sub>는 사다리꼴 면적계산 공식을 이용하여 최종 채혈시점까지의 값을 통상의 방법에 따라 구하였고, C<sub>max</sub>와 T<sub>max</sub>는 실측치를 사용하였으며 소실속도 K<sub>e</sub>는 최종상의 기울기로부터 구하였으며 무한시간까지의 혈중농도-시간곡선 하면적(AUC<sub>∞</sub>)은 AUC<sub>t</sub> + C<sub>t</sub>/K<sub>e</sub>로 산출하였다. 최종상 반감기(t<sub>1/2</sub>)는 0.693/K<sub>e</sub>, 청소율(CL/F)은 Dose/AUC<sub>∞</sub>, 분포용적(Vd/F)은 Dose/(K<sub>e</sub> · AUC<sub>∞</sub>)의 공식을 이용하여 산출하였다.

### 생물학적동등성의 평가

“비유포-4정”에 대한 “건일염산프로피베린 정”의 생물학적 동등성 여부는 평가항목(AUC<sub>0-t</sub>, C<sub>max</sub>)의 로그변환치를 생물학적동등성시험 통계처리용 프로그램인 K-BE test 2002를 이용하여 유의수준 α=0.05에서 분산분석을 실시하여 순서 효과(sequence effect)를 검증한 후, 각 변동요인간의 유의성 여부를 검토하였고 90% 신뢰한계를 구하여 식품의약품안전청이 고시한 생물학적동등성시험기준<sup>12)</sup>에 따라 AUC<sub>0-t</sub>, C<sub>max</sub> 및 T<sub>max</sub> 등을 평가하였다.

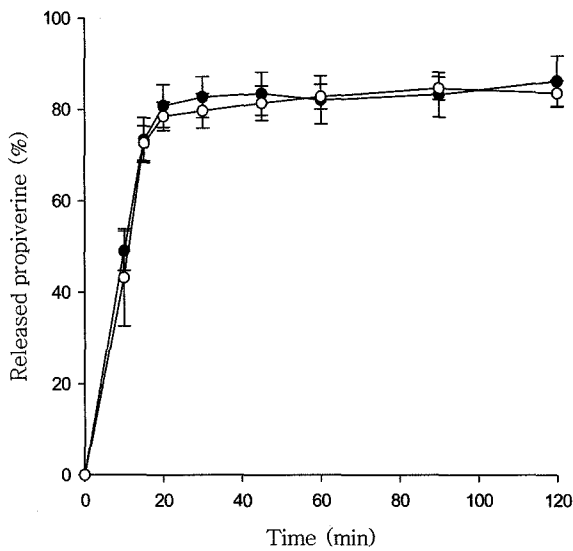
## 결과 및 고찰

### 비교용출시험

약물의 용출은 생체이용률과 깊은 상관관계가 있으므로 먼저 용출시험을 행하여 대조약 및 시험약이 생물학적으로

동등할 것인지를 추정하고자 하였다. 즉, 동일성분을 동일량 함유하는 제제라 하더라도 원료, 부형제 및 제조공정 등에 따라 약물흡수의 전제조건이 되는 용출률이 다르게 나타날 수 있으므로 대조약과 시험약의 용출률을 비교하기 위하여 비교용출시험을 행하였다.

대조약과 시험약에 대하여 대한약전에 수재된 패들법에 따라 용출시험한 결과 pH 1.2 및 4.0에서는 20분 이내에, 물에서는 2시간 이내에 85% 이상의 용출률을 나타내었으며, pH 6.8 + PSB 80의 6시간까지의 용출률은 73.1%를 나타내었고, 두 제제의 용출양상은 거의 차이가 없었으며 FDA guideline<sup>14)</sup>에 따라 계산한 물에서의 similarity factor( $f_2$ )가 76.26로 나타나, 두 제제간의 용출은 차이가 없는 것으로 판



**Figure 1**—Dissolution profiles of propiverine from BUP-4 (●) and Kuhnil Propiverine Hydrochloride tablets (○) in water (n=12, mean ± S.D.).

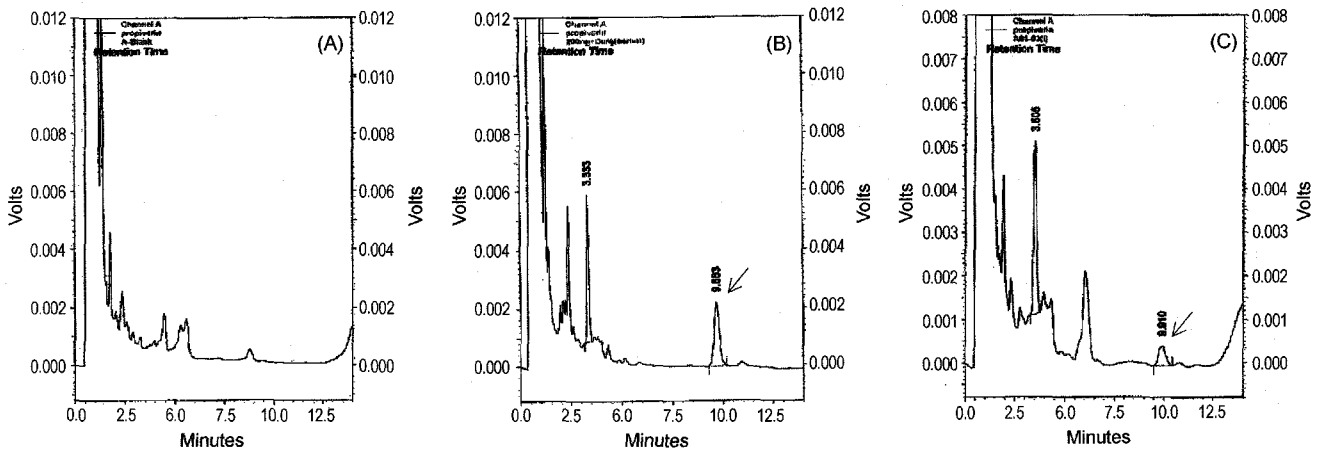
단하였다(Figure 1).

**혈청 중 프로피베린 정량**

건강 성인의 대조혈청과 대조혈청에 내부표준물질인 옥시부티닌과 프로피베린을 함께 가한 것 및 염산프로피베린 정제 투여 후 2시간제의 혈청을 본 시험방법에 따라 HPLC로 분석하여 얻은 크로마토그램을 Figure 2에 나타내었다. 프로피베린 피이크의 출현시간은 약 9.8분, 내부표준물질 피이크의 출현시간은 약 3.6분이었으며 각 물질의 분리상태는 양호하였다. 신호대 잡음비(S/N ratio)를 5 이상으로 하고 일내 및 일간 변동계수의 크기를 20% 미만으로 하였을 때의 최저정량한계(LLOQ, lower limit of quantitation)는 10 ng/ml이었으며, 수용액 중 약물을 추출한 것의 평균 피이크 면적에 대한 추출 시료 중 약물의 피이크 면적비로부터 구한 추출회수율(%)은 84.51 ± 6.56이었다. 혈청 시료로부터 구한 프로피베린의 검량선은 피이크 면적비(y)=0.0043×프로피베린 농도(ng/ml, x)-0.0031(r=0.9995, p<0.01)로 10~400 ng/ml 범위에서 양호한 직선성을 나타내었다. 또한, 이 농도범위에 있어서 프로피베린의 일내 및 일간 변동계수(C.V.)는 모두 15% 이내로 나타났고 25, 100 및 200 ng/ml의 농도에서 5회 반복 측정하여 얻은 표준편차(% deviation)도 모두 15% 이내로 나타났다(Table I). 이로부터 혈청 중 프로피베린에 대한 상기 HPLC 분석법은 인체에 대한 생체이용률 시험에 이용될 수 있는 적합한 정밀성과 정확성을 갖고 있음을 알 수 있었다.

**혈청 중 프로피베린 농도 추이**

대조약과 시험약을 투여한 후 일정 시간마다 채혈하여 얻은 각 제제의 전체 피험자에 대한 혈청 중 프로피베린 평균



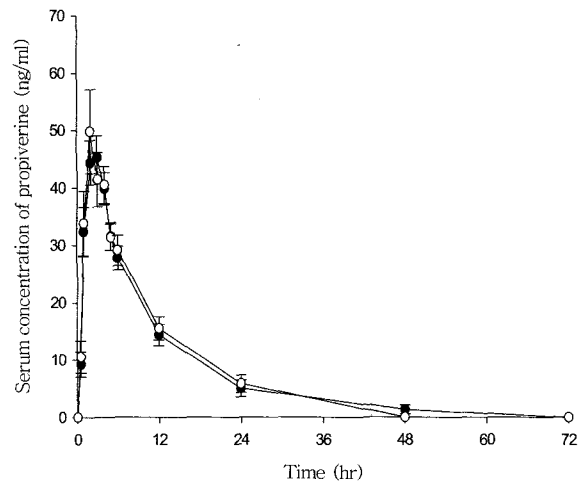
**Figure 2**—Chromatograms of (A) blank human serum, (B) blank human serum spiked with propiverine (20 ng/ml) and internal standard (IS, oxybutynin 800 ng/ml) and (C) serum sample at 2 hr after oral administration of 20 mg propiverine HCl tablet. ✓=propiverine peak.

**Table I—Reproducibility for the HPLC Analysis of Propiverine in Human Serum**

Concentration (ng/ml)	Precision C.V.(%)		Accuracy (% , n=5)
	Intra-day C.V.(%)(n=5)	Inter-day C.V.(%)(n=5)	
10	8.74	13.48	116.20
25	3.86	13.35	85.54
100	2.78	14.21	97.86
200	3.52	7.46	94.94

C.V.(Coefficient of Variation)=100 × S.D./mean.

농도를 Figure 3에 나타내었다. 대조약인 “비유피-4 정”과 시험약인 “건일염산프로피베린 정” 모두 경구투여 후 약 2.5~2.6시간까지 농도가 증가하였고 마지막 채혈시점에서는 모든 피험자에서 혈청 중 프로피베린 농도가 검출되지 않았으며 48시간째에서도 3명의 피험자를 제외하고는 프로피베린 농도가 검출되지 않았다. 이로부터 이후의 염산프로피베린의 생물학적 동등성시험에서는 그 채혈시점을 조정하거나 분석 감도가 높은 정량법을 이용할 필요가 있음을 알 수 있었다.



**Figure 3—Mean (±S.E., n=26) serum concentration-time curves of following oral administration of BUP-4 (●) and Kuhnil Propiverine Hydrochloride tablets (○) at the propiverine HCl dose of 20 mg.**

**약물속도론적 파라미터의 비교 검토**

혈청 중 약물농도-시간 곡선으로부터 산출한 약물속도론적

**Table II—Bioavailability Parameters(mean±S.D., n=26) in Normal and Logarithmic Scales for Each Volunteer Obtained after Oral Administration of BUP-4 and Kuhnil Propiverine Hydrochloride Tablets at the Propiverine Dose of 20 mg**

Subjects	BUP-4 Tablet					Kuhnil Propiverine Hydrochloride Tablet				
	AUC <sub>t</sub> (ng · hr/ml)	Ln AUC <sub>t</sub>	C <sub>max</sub> (ng/ml)	Ln C <sub>max</sub>	T <sub>max</sub> (hr)	AUC <sub>t</sub> (ng · hr/ml)	Ln AUC <sub>t</sub>	C <sub>max</sub> (ng/ml)	Ln C <sub>max</sub>	T <sub>max</sub> (hr)
A1	612.08	6.42	77.59	4.35	1.00	525.60	6.26	55.72	4.02	2.00
A2	114.11	4.74	18.72	2.93	3.00	133.29	4.89	28.14	3.34	2.00
A3	858.92	6.76	68.74	4.23	3.00	743.79	6.61	49.74	3.91	6.00
A4	864.12	6.76	77.88	4.36	1.00	927.53	6.83	82.88	4.42	2.00
A5	1230.74	7.12	78.25	4.36	1.00	1271.14	7.15	111.68	4.72	2.00
A6	875.25	6.77	75.60	4.33	2.00	864.66	6.76	68.43	4.23	2.00
A7	952.28	6.86	84.10	4.43	3.00	1298.90	7.17	175.92	5.17	2.00
A8	348.82	5.85	35.28	3.56	2.00	220.25	5.39	43.04	3.76	2.00
A9	424.53	6.05	59.54	4.09	2.00	387.30	5.96	39.03	3.66	2.00
A10	538.32	6.29	41.93	3.74	4.00	707.66	6.56	32.94	3.49	4.00
A11	178.33	5.18	29.05	3.37	4.00	277.26	5.62	27.44	3.31	2.00
A12	482.61	6.18	56.80	4.04	3.00	981.47	6.89	89.70	4.50	2.00
A13	878.61	6.78	62.73	4.14	2.00	758.21	6.63	62.34	4.13	3.00
B1	257.67	5.55	49.11	3.89	2.00	181.04	5.20	34.34	3.54	1.00
B2	885.85	6.79	29.37	3.38	3.00	327.31	5.79	29.25	3.38	4.00
B3	213.40	5.36	59.40	4.08	2.00	342.02	5.83	39.10	3.67	2.00
B4	426.89	6.06	55.15	4.01	1.00	421.05	6.04	51.75	3.95	3.00
B5	283.87	5.65	32.38	3.48	4.00	184.29	5.22	28.63	3.35	1.00
B6	164.56	5.10	28.36	3.34	2.00	206.84	5.33	50.79	3.93	4.00
B7	450.29	6.11	54.32	3.99	2.00	401.52	6.00	52.38	3.96	3.00
B8	155.13	5.04	22.63	3.12	4.00	197.85	5.29	18.33	2.91	4.00
B9	610.79	6.41	50.95	3.93	2.00	673.43	6.51	83.50	4.42	2.00
B10	486.09	6.19	67.84	4.22	3.00	356.42	5.88	44.53	3.80	4.00
B11	1040.66	6.95	46.58	3.84	3.00	907.43	6.81	77.60	4.35	2.00
B12	301.53	5.71	29.70	3.39	4.00	452.30	6.11	39.47	3.68	4.00
B13	394.14	5.98	47.74	3.87	3.00	304.62	5.72	29.86	3.40	2.00
Mean (S.D.)	539.60 (314.31)	3.59 (0.53)	51.53 (19.27)	3.86 (0.42)	2.54 (0.99)	540.51 (339.96)	6.10 (0.65)	55.64 (33.56)	3.88 (0.51)	2.65 (1.16)

파라미터(AUC,  $C_{max}$  및  $T_{max}$ )를 Table II에 나타내었다. 시간에 따른 프로피베린의 혈청 중 농도 변화를 non-compartment model을 이용하여 약물속도론적 파라미터를 산출한 결과 대조약인 “비유포-4정”의 AUC<sub>t</sub>와 AUC<sub>∞</sub>(ng · hr/ml)는 각각 539.60 ± 314.31 및 711.58 ± 613.95, 시험약인 “건일염산프로피베린 정”은 540.51 ± 339.96 및 655.03 ± 441.93으로 대조약에 대한 평균치 차가 0.17% 및 7.95%이었고  $C_{max}$ (ng/ml)는 51.53 ± 19.27과 55.64 ± 33.56로 7.98%의 차이를 보였으며  $T_{max}$ (hr)는 2.54 ± 0.99과 2.65 ± 1.16으로 4.55%의 차이를 나타내 대조약에 대한 시험약의 평균치 차이는 대조약의 ±20% 이내이어야 한다는 생물학적 동등성 평가를 위한 전제 조건을 만족하였으므로 이하 분산분석을 행하였다.

또한,  $K_e$ 에 의해 계산된 약물의  $t_{1/2}$ (hr)은 대조약이 12.08 ± 15.04, 시험약이 10.44 ± 12.10으로 CL/F(l/hr)와 Vd/F(l)는 대조약이 각각 42.98 ± 24.44과 460.01 ± 223.55, 시험약이 43.52 ± 26.05과 471.82 ± 229.62으로 나타나 두 제제간의 통계학적으로 유의한 차이는 없었다(Table III).

한편, 프로피베린의 평균 혈청중 농도추이를 나타낸 Figure 3에 따르면 정량한계 농도인 10 ng/ml가 되는 평균 시점이 약 18-19시간으로, 이는 AUC<sub>∞</sub>의 80%가 되지 않는 시점으로 좀더 정확한 생체이용률을 구하거나 생물학적동등성을 평가해내도록 유도하기 위한 식품의약품안전청 국립독성연구원 표준지침<sup>11)</sup>은 그 정량한계를 낮출 수 있는 정량법으로 대체되어야 할 것으로 사료되었다.

**Table III—Mean Pharmacokinetic Parameters of Propiverine Obtained after Oral Administration of BUP-4 and Kuhnii Propiverine Hydrochloride Tablets at the Propiverine Dose of 20 mg**

Parameters	BUP-4 Tablet	Kuhnii Propiverine Hydrochloride Tablet
AUC (ng · hr/ml)	711.59 ± 613.95	655.03 ± 441.93
$t_{1/2}$ (hr)	12.08 ± 15.04	10.44 ± 12.10
CL/F (l/hr)	42.98 ± 24.44	43.52 ± 26.05
Vd/F (l)	460.01 ± 223.55	471.82 ± 229.62

### 평가항목에 대한 통계학적 고찰

각 시기에 있어서 각 피험자의 AUC,  $C_{max}$  및  $T_{max}$  값에 대한 분산분석 결과를 Table IV에 나타내었다.

먼저 유의수준  $\alpha$ 가 0.05일 때  $T_{max}$ 와 로그변환한 AUC 및  $C_{max}$  값에 대한 F비( $F_G$ )가 F분석표의 한계값인  $F(1,24)=4.260$  보다 모두 작게 나타나 교차시험이 제대로 이루어졌음을 확인할 수 있었다.

로그변환한 평균치 차의 AUC<sub>t</sub> 및  $C_{max}$ 에 대한 90% 신뢰한계는  $\log(0.88)\sim\log(1.12)$  및  $\log(0.90)\sim\log(1.15)$ 로 나타나  $\log(0.8)$ 에서  $\log(1.25)$ 이어야 한다는 생물학적동등성시험 기준을 만족하였다. 한편, 참고값인  $T_{max}$  평균치 차의 90% 신뢰한계는  $-13.07\%\sim22.16\%$ 로 ±20% 이내이어야 한다는 조건을 만족시키지는 못하였지만 염산프로피베린이 응급시나 신속한 효과를 얻기 위해 투여하는 제제가 아니므로 생물학적동등성 검정시 단지 참고값으로만 사용하였다.

이상의 시험결과를 종합해 보면 시험약인 “건일염산프로피베린 정”은 대조약인 “비유포-4 정”에 대하여 생물학적동등성시험의 판단기준인 2항목(AUC<sub>t</sub> 및  $C_{max}$ )에서 모두 동등한 것으로 나타나 두 제제는 생물학적으로 동등하다고 사료되었다.

## 결 론

건일제약 주식회사에서 발매하고자 하는 염산프로피베린 제제인 “건일염산프로피베린 정”이 기존의 염산프로피베린 제제인 제일약품 주식회사의 “비유포-4 정”과 그 생체이용률에 있어서 통계학적으로 동등하다는 것을 입증하기 위해서 식품의약품안전청이 고시한 생물학적동등성시험기준<sup>12)</sup>에 따라 건강한 성인 남자(만 19~31세) 26명을 대상으로 2기 2제 라틴 방격법에 따라 시험하여 얻은 염산프로피베린의  $T_{max}$ 와 로그변환한 AUC<sub>t</sub> 및  $C_{max}$ 에 대하여 통계검정과 분산분석을 행하였을 뿐만 아니라  $t_{1/2}$ , CL/F 및 Vd/F 등의 약물속도론적 파라미터를 비교 검토하였다. 또한 대한약전 제 8개정 용출시험법 중 제 2법(페들법)에 따라 비교용출시험을

**Table IV—Statistical Results of Bioequivalence Evaluation between Two Propiverine Tablets<sup>#</sup>**

	Parameters		
	AUC <sub>t</sub>	$C_{max}$	$T_{max}$
Difference	0.17%	7.98%	4.55%
$F_G^a$	11.5087	5.116	1.6931
Test/Reference point estimate	-0.0070	0.0194	0.1154
Confidence interval ( $\delta$ ) <sup>b)</sup>	$\log 0.88 \leq \delta \leq \log 1.12$	$\log 0.90 \leq \delta \leq \log 1.15$	$-13.07 \leq \delta \leq 22.16$

<sup>#</sup>The AUC<sub>t</sub> and  $C_{max}$  values were calculated on the basis of ln-transformed data, and the  $T_{max}$  values on the basis of untransformed data.

<sup>a)</sup> $\alpha=0.05$ ,  $F(1, 24)=4.260$ , <sup>b)</sup> $\alpha=0.05$ .

행하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 대조약인 “비유피-4 정”과 시험약인 “건일염산프로피베린 정”에 대하여 대한약전 VIII에 수재된 제 2법(패들법)에 따라 용출시험한 결과 pH 1.2, 4.0 및 물에서 대조약과 시험약 모두 85% 이상 용출되었으며, pH 6.8 + PSB 80에서는 73.1% 용출률을 나타내었고 그 용출양상도 유사하였다.
  2. 이전에 건강한 국내 성인 8명을 대상으로 염산프로피베린 정 20 mg을 세 기관에서 경구투여하여 시험한 결과 산출된 약물속도론적 파라미터<sup>11)</sup>와 본 실험에서 얻어진 파라미터를 비교해보면  $AUC_t(\text{ng} \cdot \text{hr}/\text{m}^2)$ 는  $3,304.1 \pm 2,537.3$ 과  $539.60 \pm 314.31$ 로 나타났고  $C_{\text{max}}(\text{ng}/\text{m}^2)$ 는  $244.50 \pm 220.22$ 와  $51.53 \pm 19.27$ 으로 큰 차이를 보였다.
  3. “비유피-4 정”에 대한 “건일염산프로피베린 정”의 분산 분석 결과, 로그변환한  $AUC_t$  및  $C_{\text{max}}$ 에 대해 유의수준  $\alpha = 0.05$ 에서 군간 순서효과는 나타나지 않았으며, 90% 신뢰한계는 각각  $\log(0.88) \sim \log(1.12)$  및  $\log(0.90) \sim \log(1.15)$ 로 나타나  $\log(0.8) \sim \log(1.25)$ 이여야 하는 생물학적동등성시험 기준을 만족하였고 또한 주요 약물속도론적 파라미터( $AUC_{\infty}$ ,  $K_e$ ,  $t_{1/2}$ ,  $CL/F$  및  $Vd/F$ )에서 통계적으로 유의한 차이는 없었다( $p > 0.05$ ).
  4. 염산프로피베린 정 20 mg을 경구투여하여 생체이용률을 측정하거나 생물학적동등성을 평가해내기 위해서는 채혈 시점이 조정되고 분석감도가 높은 분석법으로 대체보완한 표준지침의 설정이 필요하다고 사료되었다.
- 이와 같이 시험약인 “건일염산프로피베린 정”은 대조약인 “비유피-4 정”에 대하여 생물학적동등성시험의 판단기준인 2 항목( $AUC_t$  및  $C_{\text{max}}$ )에서 모두 동등한 것으로 나타나 두 제제는 생물학적으로 동등하다고 사료되었다.

## 감사의 말씀

본 연구는 건일제약 주식회사의 지원을 받아 전남대학교 약학대학 부속 생물학적동등성 및 가교시험연구소에서 수행되었으며, 이에 감사드립니다.

## 문 헌

- 1) H. Madersbacher and G. Mürtz, Efficacy, tolerability and

- safety profile of propiverine in the treatment of the overactive bladder (non-neurogenic and neurogenic), *World. J. Urol.*, **19**, 324-335 (2001).
- 2) K.O. Hausteiner and G. Huller, On the pharmacokinetics and metabolism of propiverine in man, *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokin.*, **13**(2), 81-90 (1988).
- 3) R. Walter, C. Ullmann, D. Thümmeler and W. Siegmund, Influence of propiverine on hepatic microsomal cytochrome P450 enzymes in male rats, *Drug Metab. Dispos.*, **31**, 714-717 (2003).
- 4) I. Komoto, K. Yoshida, E. Matsushima, K. Yamashita, T. Aikawa and S. Akashi, Validation of a simple liquid chromatography-tandem mass spectrometric method for the determination of propiverine hydrochloride and its N-oxide metabolism in human plasma, *J. Chromatogr. B*, **799**(1), 141-147 (2004).
- 5) G. Franke, F. Schnabel, A. Weinbrenner, K. Richter, T. Gramatt and W. Siegmund, Steady-state disposition of the bladder spasmolytics propiverine is circadian time dependent in man, *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **56**, 93(26) (2000).
- 6) A. Wengler, T. Schneider, M. Zschesche and W. Siegmund, Untersuchungen zum metabolismus des blasenspasmodikums propiverine (mictonorm) beim menschen, *Pharmazie.*, **43**, 652-653 (1988).
- 7) K. Hanaoka, T. Kugimiya and Y. Inada, Phase I study of propiverine hydrochloride. The 2nd report: repeated oral dosing study, *Jpn. J. Clin. Pharmacol. Ther.*, **21**, 567-568 (1990).
- 8) P. Meisel, S. Langner and W. Siegmund, In-vivo binding of propiverine hydrochloride and some of its metabolites to serum albumin in man, *J. Pharm. Pharmacol.*, **49**, 270-272 (1997).
- 9) Martindale, The complete drug reference, 32 edition 1999, 61 (1999).
- 10) Japan pharmaceutical information center : Drug in Japan - Ethical drugs, 25 edition, 1894-1896 (2002).
- 11) 염산프로피베린 제제의 생물학적동등성시험 지침, 식품의약품안전청 독성연구원 의약품동등성평가과 (2003. 1).
- 12) 식품의약품안전청 고시 제 2002-60호, 생물학적동등성시험 기준 (2002. 11. 22).
- 13) 식품의약품안전청 고시 제 1999-67호, 의약품임상시험관리 기준 (2000. 1. 4).
- 14) Food and Drug Administration (FDA): Guidance for Industry; Waiver of in vivo bioavailability and bioequivalence study for immediate-release solid oral dosage forms based on a biopharmaceutics classification system, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), August (2000).