

아세트아미노펜 액상좌제의 제조 및 생물학적 동등성 평가

김종국* · 최한곤 · 이사원 · 고종호 · 이미경 · 임수정 · 박영준 · 김인숙
서울대학교 약학대학

Preparation and Bioequivalence Test of Acetaminophen Liquid Suppository

Chong-Kook KIM*, Han-Gon CHOI, Sa-Won LEE, Zhong-Gao GAO,
Mi-Kyoung LEE, Soo-Jeong LIM, Young-Joon PARK and In-Sook KIM
College of Pharmacy, Seoul National University, Seoul 151-742, Korea

(Received February 23, 1998; accepted March 27, 1998)

Abstract – A novel in situ-gelling and mucoadhesive acetaminophen liquid suppository was developed to improve the patient compliance of conventional solid suppository. In this study, acetaminophen liquid suppository, Likipen[®], [acetaminophen/Poloxamer 407/Poloxamer 188/sodium alginate (5/15/19/0.6%)] with gelation temperature at 30-36 °C and suitable gel strength and bioadhesive force, dissolution pattern similar to conventional solid type suppository, Suspen[®], was developed. Furthermore, the bioequivalence of two acetaminophen products was evaluated in 16 normal male volunteers (age 22-27 yr, body weight 56-72 kg) following single rectal administration. Test product was Likipen[®] suppository (Dong-Wha Pharm. Corp., Korea) and reference product was Suspen[®] suppository (Hanmi Pharm. Corp., Korea). Both products contain 125 mg of acetaminophen. Four Suppositories of the test and the reference product were administered to the volunteers, respectively, by randomized two period cross-over study (2×2 Latin square method). The determination of acetaminophen was accomplished using HPLC. Average drug concentrations at each sampling time and pharmacokinetic parameters calculated were not significantly different between two products ($p>0.05$); the area under the curve to last sampling time (24 hr) (AUC_{0-24h}) (30.14 ± 8.64 vs $27.98 \pm 6.53 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$), maximum plasma concentration (C_{max}) (3.29 ± 0.87 vs $3.60 \pm 0.66 \mu\text{g/ml}$) and time to maximum plasma concentration (T_{max}) (2.91 ± 0.55 vs 2.69 ± 0.60 h). The differences of mean AUC_{0-24h} , C_{max} and T_{max} between the two products (7.18%, 9.58% and 7.53%, respectively) were less than 20%. The power (1- β) and treatment difference (Δ) for AUC_{0-24h} , C_{max} and T_{max} were more than 0.8 and less than 0.2, respectively at $\alpha=0.1$. The confidence limits for AUC_{0-24h} , C_{max} and T_{max} (-0.81~13.55%, -1.56~17.60 and -3.81~18.87%, respectively) were less than $\pm 20\%$ at $\alpha=0.1$. These results suggest that the bioavailability of Likipen[®] suppository is not significantly different from that of Suspen[®] suppository. Therefore, two products are bioequivalent based on the current results.

Keywords □ liquid suppository, bioavailability, bioequivalence, acetaminophen, pharmacokinetics

진통해열제인 아세트아미노펜은 경구투여하면 위장관을 자극하여 출혈, 구토, 소화불량등 위장장애를 일으키는 경우가 있다. 또한 이 약은 매우 쓰기 때문에 유·소아에게 경구투여가 쉽지 않다. 이러한 문제점 때문에 유·소아에게는 위장장애를 피하고 투여하기 용이하도록 좌제형태로 제형화하여 투여하고 있다. 그러나 시판되고 있는 좌제는 실온에서 고형이기 때문에 생산 및 취급이 불편하고 투여시 환자들이 이물감 및 불쾌감을 느끼는 단점을 가지고 있

으며 투약 후 대장의 연동으로 인해 대장 말단으로 이행되어 직장이 아닌 대장에서 흡수되는 경우가 있다. 대장에서 흡수되는 경우에는 흡수속도가 느리며 간초회통과효과때문에 생체이용률이 감소되는 경향이 있다. 따라서 이러한 기존 고형좌제의 단점을 해결하기 위하여 상온에서는 액체상태이고 투여후에는 즉시 겔화되면서 직장점막에 부착하여 약물을 방출함으로써 이물감이 없으며 생체이용률을 증가시킬 수 있는 액상좌제를 개발하여 보고한바 있다(Choi 등, 1998; Choi 등, 1998). 본 연구에서는 액상좌제의 물리화학적 조건 즉, 상온에서는 액상이고 체내에서는 겔상태

* To whom correspondence should be addressed.

를 유지하기 위해 겔화온도가 30-36°C이고, 투여가 용이하고 투약 후 항문에서 빠져나오지 않도록 겔강도가 10-50 sec이며 대장말단으로 이행되지 않고 직장에 손상을 주지 않는 범위내에서 생체부착성 고분자로 알긴산나트륨을 첨가하여 적절한 생체부착력을 가지는 아세트아미노펜 액상좌제를 개발하였다. 또한, 아세트아미노펜을 함유한 기존 시판 고휘좌제와 액상좌제의 생물학적 동등성을 입증하고자, 시험약으로 동화약품공업주식회사에서 제조한 액상좌제인 리키펜[®] 좌약을, 대조약으로 기존시판 고휘좌제인 써스펜좌약[®] (한미약품)을 사용하였으며, 두 제제 모두 아세트아미노펜 125 mg을 함유하고 있다. 아세트아미노펜은 상용량이 성인 기준으로 1회 500-1000 mg이기 때문에 본 시험에서는 아세트아미노펜 600 mg해당량인 4개의 리키펜[®] 좌액 및 써스펜좌약[®] (한미약품)을 각각 투여하여 두 제제 간의 생체이용률을 비교함으로써 생물학적동등성 여부를 판정하고자 시도하였으며, 이에 따른 지견을 얻었기에 보고하고자 한다.

실험방법

원료 및 기기

폴록사머 407(P 407로 약칭) 및 폴록사머 188(P 188로 약칭) 등은 BASF(German)에서, 알긴산나트륨은 Junsei Chemicals(Japan)에서 구입하여 사용하였으며 아세트아미노펜 및 테오필린은 약전품을 사용하였다. 헤파린은 중회 헤파린나트륨주(1,000 IU, 중외제약)를 사용하였으며 에탄올, 클로로포름 및 아세토니트릴은 특급시약을 구입하여 사용하였다. 시험약으로는 동화약품공업주식회사에서 제공한 리키펜[®] 좌약(아세트아미노펜 125 mg 함유)을, 대조약으로는 한미약품에서 시판하고 있는 써스펜좌약[®](아세트아미노펜 125 mg 함유)을 구입하여 사용하였다. 기기로는 저온항온조(Heto, High technology of Scandinavia), 교반기(DMS stirring hot plate, Model DS-201 HS), 프로펠러교반기(Homo-mixer, Hanyang Industry), 디지털온도계(Ika Labortechnik, RET digi-visc), HPLC(Hitachi, L-4200) 및 원심분리기(Vision Industry, Model VS-802) 등을 사용하였다. 겔화온도, 겔강도 및 생체부착력 측정기는 자체적으로 제작하여 사용하였다(Choi 등, 1998; Choi 등, 1998).

액상좌제의 제조

실온에서 물에 알긴산나트륨 2~10 g 및 아세트아미노펜 50 g을 차례대로 녹이고 냉각시킨 후 4°C에서 폴록사머 407 150 g 및 폴록사머 188 190 g을 첨가하여 녹인 후 물을 보충하여 전량이 1000 g으로 한다. 이 액을 냉장고에서 하루 방치하여 거품을 제거한다(Choi 등, 1998; Choi 등, 1998; Miyazaki 등, 1986).

물리화학적 특성 측정

겔화온도

액상좌제 약 10 g을 20 ml 용기에 마그네틱 바와 함께 넣고 4°C의 항온조에 장치한 다음, 마그네틱 바와 접촉하지 않도록 디지털 온도계를 시료에 꽂는다. 일정속도로 교반하면서 온도를 1°C/분의 속도로 상승시키면서 마그네틱 바가 완전히 멈추는 온도를 겔화온도로 하였다(Choi 등, 1998; Choi 등, 1998).

겔강도

100 ml 메스실린더에 액상좌제 50 g을 넣고 36.5°C 항온조에서 30분간 평형시킨 후, 겔강도 측정기구를 메스실린더 위에 올려 놓고 겔강도 기구가 5 cm 내려갈 때의 시간(sec)을 측정하였다(Choi 등, 1998; Choi 등, 1998).

생체부착력시험

생체부착력 측정장치에 두개의 바이알을 정착하고 양쪽 바이알 모두에 토끼의 직장점막을 부착하고 그 두 직장점막 사이에 액상좌제 0.05 g을 넣은 다음, 분동을 차례로 올려 놓는다. 두개의 바이알이 서로 분리되는 순간의 분동무게를 단위면적당 미치는 힘으로 환산하여 생체부착력을 측정하였다(Choi 등, 1998; Choi 등, 1998).

용출시험

액상좌제[아세트아미노펜/P 407/P 188/알긴산나트륨(5/15/19/0.6%)] 및 기존 시판좌제를 반투막에 넣고 끈으로 묶은 후 교반기에 고정시키고 pH 6.8 인산완충용액 500 ml에서 8시간 동안 100 rpm으로 교반하면서 1시간 간격으로 5 ml의 시료를 취하여 자외선분광광도계를 사용하여 파장 250 nm에서 정량했다(Chi 등, 1991; Choi 등, 1998; Choi 등, 1998; Miyazaki 등, 1986).

피험자의 선정

서울대학교 약학대학에 재학중인 건강한 남성으로서 과거에 소화기계, 간장, 신장 및 혈액질환의 병력이 없고 현재 다른 약물을 복용하고 있지 않은 지원자를 모집공고를 통해 모집하였다. 본 시험에 관한 설명회를 개최하여 시험의 의의와 수반될 수 있는 모든 문제점들에 대하여 설명하고, 이들 중 건강진단을 실시하여 전문의가 건강인으로 판정한 16명을 선정하고 이들로부터 서면동의서를 받은 후 피험자로 채택하였다. 시험에 앞서 서울대학교 약학대학부속 종합약학연구소에 구성된 생물학적 동등성 심사위원회에서 시험계획서를 심의하여 승인을 받은 후 시험을 수행하였다. 본 시험에 지원한 피험자의 연령은 22-27세(평균 24.4세)였으며, 신장은 163.5-183 cm(평균 174.2 cm), 체중은 56-72 kg(평균 65.2 kg)이었다. 각 피험자의 신체사항 및 건강진단검사 결과는 Table I에 요약하였다.

투약 및 채혈

이 시험은 16명의 피험자를 대상으로 라틴 방격법을 이용하여 2기×2제의 교차시험을 시행하였다. 지원자 16명을 무작위로 8명씩 2군으로 나누어 시험하였으며, 휴약기간은

Table I. The examination results of clinical pathology of sixteen volunteers

No.	Age	Height (cm)	Weight (kg)	HT* (%)	RBC* (10 ⁶ /mm ³)	GOT* (IU/l)	GPT* (IU/l)	Glucose (mg/dl)	CHOL* (mg/dl)	TP* (g%)	ALB* (g%)
NR*				41-53	4.0-6.3	8-40	5-35	70-105	130-230	6.8-8.0	3.3-5.2
1	25	165.0	59.0	48.9	5.0	22	17	97	154	7.5	4.8
2	25	170.0	63.0	45.8	5.3	29	21	99	180	7.6	4.5
3	23	171.5	58.5	41.3	4.6	25	18	76	129	7.3	4.1
4	23	174.0	63.0	45.5	5.0	27	18	101	190	7.7	4.4
5	24	182.5	71.0	44.2	4.6	25	14	80	158	7.8	4.2
6	25	173.0	58.0	46.6	5.3	25	21	93	154	7.4	4.1
7	23	174.0	71.0	46.5	5.0	26	21	100	170	7.3	4.6
8	23	174.0	70.0	47.3	4.8	40	18	85	155	7.8	4.4
9	24	183.0	64.0	47.8	5.1	29	24	72	166	7.8	4.3
10	24	173.5	64.0	44.4	4.9	25	17	79	142	7.6	4.3
11	26	168.5	56.0	44.8	4.7	28	20	71	121	7.4	4.0
12	26	168.0	68.0	46.1	4.9	22	22	86	232	7.5	4.1
13	25	180.0	72.0	48.1	5.4	30	24	106	155	7.4	4.3
14	27	180.5	70.0	46.2	5.2	27	23	99	197	7.5	4.6
15	22	180.5	70.0	44.4	4.9	20	13	94	179	7.9	4.4
16	25	169.0	65.0	49.7	5.8	26	21	97	172	8.0	4.6

*Abbreviations: HT (hematocrit), RBC (red blood cell), GOT (glutamic oxalacetic transaminase), GPT (glutamic pyruvic transaminase), CHOL (cholesterol), TP (total protein), ALB (albumin), NR (normal range), BP (blood pressure).

아세트아미노펜의 반감기를 고려하여 2주일로 하였다. 시험전날 동일한 저녁식사와 간식을 취하고, 오후 10시 이후 (투약전 11시간)는 물 이외의 어떠한 종류의 음식도 금하였다. 시험당일에는 배변을 확인한 후 각각 아세트아미노펜 125 mg을 함유한 리키펜액 또는 썬스펜좌약을 1인당 4개씩 직장내에 피험자 자신이 직접 투여하였으며 시험당자가 투여를 확인하였다. 예비시험 결과를 근거로 하여 채혈 간격을 결정한 후 약물투여 직전 및 투여후 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6, 8, 12, 24시간에 헤파린으로 처리한 주사기로 좌 또는 우측 팔로부터 약 10 ml의 정맥혈을 채취하였다. 투약후 4시간까지는 일체의 음식과 음료를 금하고, 약물투여 4시간째에 피험자 전원이 동일한 식사를 하도록 하였다. 또한, 투약후 채혈기간 동안 배변을 금하였으며 배변을 한 피험자는 없었다. 경시적으로 채취된 10 ml의 혈액은 헤파린으로 처리된 시험관에 넣고 천천히 흔들어 준 후 약 1000 g에서 10분간 원심분리한 후 혈장만 취하여 멸균된 2 ml 시험관에 옮기고 드라이아이스를 사용하여 냉동시켰다. 채혈이 모두 끝난 후에는 -80 °C 이하로 유지되는 냉동고에 넣어 분석시까지 보관하였다.

혈장중 약물농도 측정

혈장중 아세트아미노펜의 정량(Borin 등, 1989; Korduba 등, 1984; Tebbet 등, 1985)은 다음과 같은 전처리 과정을 거쳐 HPLC로 분석하였다. 본 분석에 들어가기 전에 분석법 검증을 통해 본 분석의 신뢰성 여부를 검토하였다. 아세트아미노펜 표준품 10 mg을 내부표준액인 테오필린-에탄

올 용액(20 µg/ml) 100 ml에 녹인 후 농도별로 내부표준물질의 에탄올 용액으로 희석하여 아세트아미노펜 농도가 0.05-20 µg/ml 되게 하였다. 바이알에 분주하여 분석할 때까지 4 °C 냉장보관하였다가 혈장중 약물농도 분석시 공혈장 1 ml에 적당량을 가하여 점량선작성에 사용하였다. 냉동된 혈장을 실온에서 해동한 후, 혈장 300 ml을 1 ml 시험관에 넣고 테오필린-에탄올 용액(20 µg/ml) 100 µl를 가하고 약 15초 동안 진탕하였다. 여기에 추출용매(클로로포름/아세트니트릴 60:40, v/v) 800 µl를 가한 후 30초간 진탕한 다음 1000 g에서 10분간 원심분리를 하였다. 하층 유기용매층을 700 µl 취하여 코니칼튜브에 옮기고 질소기류하에서 용매를 증발시킨 후 남은 잔사에 이동상 용매 200 µl를 가하여 용해한 후 20 µl를 취하여 Table II와 같은 HPLC조건에서 정량하였다. 검량선은 테오필린-에탄올 용액(20 µg/ml) 100 µl를 공혈장에 가한 후 시료와 동일한 전처리 과정을 거쳐 HPLC로 분석한 후 농도에 대한 아세트아미노펜/내부표준물질의 피크면적의 비를 회귀분석법(least-squares

Table II. HPLC conditions

Column : APEX OCTYL 5 µ, 4.6 mm × 25 cm
Detector : UV 250 nm
Mobile phase : Water/Acetonitrile/Methanol (92:5:3, v/v/v) mixed solution adjusted to pH 2.5 with phosphoric acid.
Flow rate : 1.0 ml/min
Injection volume : 20 µl

linear fit)에 의해 작성하였다. 이동상을 교체할 때마다 검량선을 재작성하였다.

약물속도론적 분석

최고혈장농도(C_{max}) 및 최고혈장농도 도달시간(T_{max})은 혈장약물농도-시간 곡선으로 직접 구하였고, 24시간까지의 혈장중약물농도-시간-곡선하 면적(AUC_{0-24h})은 사다리꼴 공식으로 구하였다(Gibaldi, 1991).

통계해석

모든 측정치와 계산치는 산술평균±표준편차로 표시하였으며, 각군 간의 차이에 관한 검정은 paired Student's t-test를 행하여 $p < 0.05$ 인 경우 유의성 있다고 판정하였다. 두 제제의 생물학적 동등성은 식품의약품안전본부고시 제96-16호에 따라 통계적검정을 행하였다.

실험결과 및 고찰

물리화학적 특성

알긴산나트륨이 아세트아미노펜 액상좌제에 미치는 영향에 대한 자료는 Table III과 같다. 알긴산나트륨의 농도가 높아질수록 겔화온도는 낮아지는 반면 겔강도 및 생체부착력은 크게 향상되었다. 알긴산나트륨의 농도가 0.6%이하에서는 겔화온도가 30~36 °C에, 겔강도가 10-50 sec에 포함되었으며 0.6%일 경우 생체부착력이 가장 우수하였고 용출실험에서 기존 고형 좌제와 유사한 용출을(Fig. 1)을 나타냈다. 따라서 [아세트아미노펜/P 407/P 188/알긴산나트륨(5/15/19/0.6%)]을 아세트아미노펜 액상좌제 처방으로 결정하였다.

분석법 검증 및 검량선 작성

Fig. 2에 혈장중 아세트아미노펜의 HPLC 크로마토그램을 나타내었다. HPLC분석시 아세트아미노펜의 유지시간은 약 6-7분대, 내부 표준물질인 테오필린의 유지시간은 9-10분대로서 내인성 물질의 다른 피크와 분리가 잘 되었다. 혈장중 아세트아미노펜의 정량한도는 0.05 µg/ml이었으며, 검량선 및 반응계수는 Fig. 3에 나타난 바와 같이 회귀분석을 하였을 때 0.05-20 µg/ml범위에서 양호한 직선성을 나타내었다($r^2=0.9999$). 본 분석방법의 정밀도 C.V.%는 9.81%

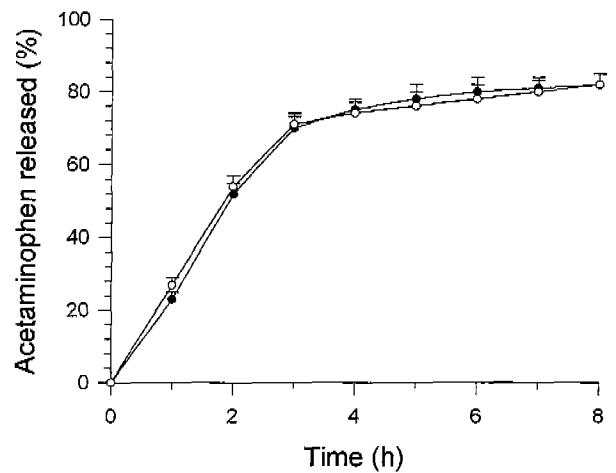


Fig. 1. Release of acetaminophen from liquid suppository [acetaminophen/P 407/P 188/sodium alginate(5/15/19/0.6%)] and conventional suppository. Key: ●, Conventional suppository; ○, Liquid suppository.

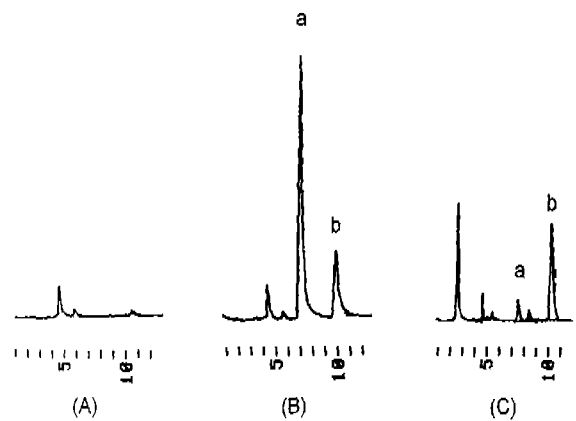


Fig. 2. The chromatograms of plasma acetaminophen. The retention time of acetaminophen and theophylline were ranging from 6 to 7 min and from 9 to 10 min, respectively. Key: (A), blank plasma; (B), plasma spiked with acetaminophen (5 µg/ml) and theophylline (20 µg/ml); (C), plasma obtained from a volunteer; a, the peak of acetaminophen; b, the peak of theophylline.

Table III. Effects of sodium alginate on physicochemical properties of acetaminophen liquid suppositories [acetaminophen/P 407/P 188 (5/15/19%)]

Sodium alginate	Gelation temperature(°C)	Gel strength (sec)	Bioadhesive force (dyne/cm ² × 10 ²)
0 %	34.4±0.5	16.51± 1.88	3.2± 0.1
0.2%	33.4±0.5	18.24± 2.04	3.2± 0.1
0.4%	33.1±0.4	27.95± 1.69	11.0± 1.4
0.6%	32.0±0.3	45.18± 3.77	58.0± 7.2
0.8%	30.7±0.4	76.23±18.56	105.1±11.1
1.0%	28.2±0.2	96.41±12.14	120.7±14.3

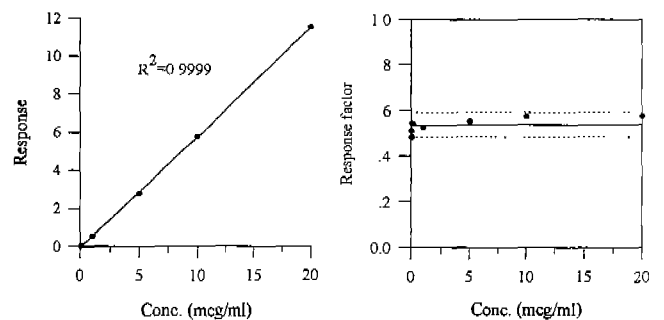


Fig. 3. Standard curve (A) and response factors (B) for acetaminophen. Key: (—), mean response factor ±20%.

Table IV. Precision of HPLC assay method for the determination of acetaminophen concentration in human plasma

Concentration in plasma ($\mu\text{g/ml}$)	Coefficient of Variation (%)	
	Interday (n=11)	Intraday (n=3)
0.05	9.41	1.73
0.07	9.93	3.35
0.1	3.35	6.98
1	7.51	2.00
5	4.38	9.82
10	4.66	3.91
20	4.98	2.48

Table V. Accuracy of HPLC assay method for the determination of acetaminophen concentration in human plasma

Theoretical Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	Response factor ^a	Coefficient of Variation (n=8) (%)
0.05	0.5105 \pm 0.0277	5.14
0.07	0.5930 \pm 0.0398	6.70
0.1	0.5434 \pm 0.0053	0.98
1	0.5823 \pm 0.0344	5.90
5	0.5526 \pm 0.0144	2.68
10	0.5852 \pm 0.0323	5.51
20	0.5873 \pm 0.0340	5.79
Mean \pm S.D. ^b	0.5649 \pm 0.0305	5.40
Mean+10%	0.6214	
Mean-10%	0.5084	

^a(Drug peak area divided by its concentration)/(internal standard peak area divided by its concentration); mean \pm S.D. ^bAverage for response factors of each theoretical concentration

(0.07 $\mu\text{g/ml}$)이하였으며 정확도(Accuracy)는 약 94.6%로 아주 양호하였다(Table IV 및 V).

혈장중 약물농도

평균 혈장중 약물농도-시간 곡선은 Fig. 4에 나타내었으

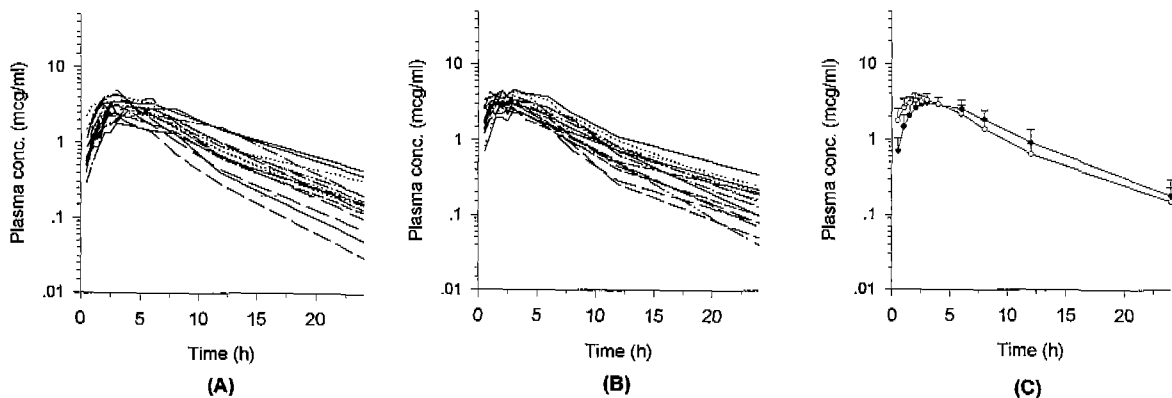


Fig. 4. Acetaminophen concentration in human plasma-time curves of sixteen volunteers after oral administration of two acetaminophen products. Key: (A), reference drug; (B), test drug; (C), mean concentration of sixteen normal volunteers; ●, Reference drug; ○, test drug.

Table VI. Statistical analysis of pharmacokinetic parameters of two acetaminophen suppositories

	AUC _{0-24h} ($\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$)	C _{max} ($\mu\text{g/ml}$)	T _{max} (h)
Reference Drug	30.14 \pm 8.64	3.29 \pm 0.87	2.91 \pm 0.55
Test Drug	27.98 \pm 6.53	3.60 \pm 0.66	2.69 \pm 0.60
t-value	1.84	-2.18	1.20

*All pharmacokinetic parameters were not significantly different ($p>0.05$).

며 아세트아미노펜의 흡수량상은 피험자에 따라 개체차가 매우 컸으나, 모든 채혈 시점에서 두 제제간에 평균 혈중농도에는 유의성 있는 차이가 없었으나($p>0.05$) 시험약이 대조약보다 흡수가 빠름을 알 수 있었다. 이 혈중농도로부터 계산한 약물속도론적 매개변수들(AUC_{0-24h}, C_{max}, T_{max}) 역시 두 제제간에 유의성 있는 차이가 없었다(Table VI).

생물학적 동등성 평가

식품의약품안전본부고시에 의한 생물학적 동등성 평가로는 다음의 4개 항목을 규정하고 있다.

1. 비교항목은 원칙적으로 생체이용률 시험에 의하여 산출한 혈장농도-시간곡선하 면적(AUC), 최고 혈중농도(C_{max}) 및 최고 혈중농도 도달시간(T_{max})으로한다.
2. 대조약과 시험약의 비교항목 평균치의 차는 대조약의 20% 이내이어야 한다.
3. 분산분석에 의한 검정은 원칙적으로 α (유의수준)=0.05-0.1로 하고, 그 때의 정도는 $1-\beta$ (검출력) \geq 0.8 및 Δ (최소검출차) \leq 0.2로 함이 바람직하고, 의약품의 종류에 따라 최소검출차의 의미를 고찰할 필요가 있다.
4. 또한 두 제제의 생체이용률 차의 신뢰 한계를 구하여 제3호의 결과와 합쳐 평가한다.

상기의 항목을 검토하기 위하여 두 제제의 체내속도론적 매개변수를 측정된 결과 Table VII에 나타낸 바와 같다. 이

Table VII. ANOVA table of the pharmacokinetic parameters obtained from two acetaminophen suppositories (2×2 Latin square method)

Variation Source	dF	Mean Squares		
		AUC _{0-24h}	C _{max}	T _{max}
Between Subjects	15	106.3661	1.0224	0.4037
Between Group	1	125.9199	0.5151	0.0078
Subject/Group	14	104.9694	1.0587	0.4319
Intra Subject Variation				
Period	1	31.0859	0.0005	0.0703
Drug	1	37.4590	0.7938	0.3828
Residual	14	9.4986	0.1795	0.2801

Note: F_{group} (1,14)=4.6, F_{subject/group} (14,14)=2.53, F_{period} (1,14)=4.6 and F_{drug} (1,14)=4.3 at $\alpha=0.1$

Table VIII. Results of the bioequivalence test from two acetaminophen products (2×2 Latin square method)

	AUC _{0-24h}	C _{max}	T _{max}
BA difference of test product from reference product	7.18%	9.58%	7.53%
Minimum detectable difference	10.89%	13.72%	19.40%
Noncentrality	5.53	4.39	3.11
Minimum subject number	8	8	8
Confidence limits of BA difference	-0.81% ≤	-1.56% ≤	-3.81% ≤
	≤13.55%	≤17.60%	≤18.87%
Bioequivalence	Yes	Yes	Yes

Note: $\alpha=0.1$

를 바탕으로 $\alpha=0.1$ 에서 분산을 검정하면 모든 비교 항목의 Fgroup값이 F분포표의 값(F(1,14)=4.6)보다 작아서 교차시험이 성립하였다. 생물학적 동등성 결과는 Table VIII과 같다. 결과를 종합적으로 판정해 보면 식품의약품안전본부 고시에 대한 비교항목인 AUC_{0-24h}는 대조약 및 시험약에서 각각 30.14±8.64과 27.98±6.53 $\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ 이었고 C_{max}는 3.29±0.87과 3.60±0.66 $\mu\text{g/ml}$ 이었으며 T_{max}는 2.91±0.55과 2.69±0.60 h였다. AUC_{0-24h}, C_{max}, 및 T_{max}의 평균치의 차이는 각각 7.18, 9.58, 7.53%로서 모두 ±20% 이내에 들었으며 생물학적 동등성 판정기준의 제 2항을 만족시켰다. 또한 $\alpha=0.1$ 에서 AUC_{0-24h}, C_{max} 및 T_{max}는 검출력 (1- β)≥0.8, 최소 검출차(Δ)≤0.2로서 생물학적 동등성 범위를 만족시켰고 신뢰한계의 경우 AUC_{0-24h}, C_{max} 및 T_{max}는 각각 -0.58~14.93%, -0.19~19.34% 및 -3.81~18.87%로서 ±20% 범위안에 들었다. 따라서 분산분석 결과와 합쳐 종합적으로 평가할 때 생물학적으로 동등한 것으로 판정되었다.

결론

1. 아세트아미노펜 액상좌제 [아세트아미노펜/P 407/P 188/알긴산나트륨(5/15/19/0.6%)]는 액상좌제에 적합한 질

화온도, 젤강도 및 생체부착력을 가지고 있으며 기존고형좌제와 유사한 용출패턴을 나타낸다.

2. 액상좌제인 리키펜[®] 좌제(동화약품, 시험약)과 기존시판 고형좌제인 써스펜좌제[®](한미약품, 대조약)은 사람을 대상으로 생물학적 동등성 실험을 시행한 결과 AUC_{0-24h}, C_{max}, 및 T_{max}의 평균치의 차이는 각각 7.18, 9.58, 7.53%로서 ±20% 이내에 들었으며 $\alpha=0.1$ 에서 검출력 (1- β)≥0.8, 최소 검출차(Δ)≤0.2로서 생물학적 동등성 범위를 만족시켰다. 신뢰한계의 경우 AUC_{0-24h}, C_{max} 및 T_{max}는 각각 -0.58~14.93%, -0.19~19.34% 및 -3.81~18.87%로서 ±20% 범위안에 들은 결과로 보아 두 제제는 생물학적으로 동등한 것으로 판정되었다.

감사의 말씀

이 연구는 서울대학교 약학대학 부속 종합약학연구소의 연구지원으로 수행되었으며 이에 감사드립니다. 또한, 시험에 협조해 주신 피험자, 간호사 및 물리약학 연구실 대학원생들에게 감사드립니다.

참고문헌

- Borin, M. T. and Ayrcs, J. W. (1989). Single dose bioavailability of acetaminophen following oral administration, *Int. J. Pharm.* **54**, 199-209.
- Chi, S. C. and Jun, H. W. (1991). Release rates of ketoprofen from poloxamer gels in a membranceless diffusion cell, *J. Pharm. Sci.* **80**(3), 280-283.
- Choi, H. G., Jung, J. H., Ryu, J. M., Oh, Y. K. and Kim, C. K. (1998). Development of in-situ gelling and mucoadhesive acetaminophen liquid suppository, *Int. J. Pharm.* (in press).
- Choi, H. G., Jung, J. H., Ryu, J. M., Oh, Y. K. and Kim, C. K. (1998). In-situ gelling and mucoadhesive liquid suppository containing acetaminophen: Enhanced Bioavailability, *Int. J. Pharm.* (in press).
- Gibaldi, M. (1991). *Biopharmaceutics and Clinical Pharmacokinetics*, 4th Ed., Lea & Febiger, Philadelphia, USA, pp. 146-175.
- Korduba, C. A. and Petrucci, R. F. (1984). High-performance liquid chromatographic method for the determination of trace amounts of acetaminophen in Plasma, *J. Pharm. Sci.* **73**(1), 117-119.
- Miyazaki, S. and Yokouchi C. (1986). Pluronic F-127 gels as a novel vehicle for rectal administration of indomethacin, *Chem. Pharm. Bull.* **34**(4), 1801-1808.
- Tebbett, I. R. and Omile, C. J. (1985). Determination of paracetamol, salicylic acid and acetyl salicylic acid in serum by high-performance liquid chromatography, *J. Chromatogr.* **329**, 196-198.
- 식품의약품안전본부고시 제96-16호 생물학적동등성시험기준, 식품의약품안전본부(1996. 10. 31 개정).