

사이클로스포린 A 경질캡셀제에 대한 생물학적 동등성 평가

김종국* · 이은진 · 이미경 · 박준규¹ · 신희종¹ · 최한곤 · 이사원 · 임수정 · 고종호 · 김인숙
서울대학교 약학대학, ¹종근당 종합연구소

Bioequivalence of Cyclosporin A Hard Capsules

Chong-Kook KIM*, Eun Jin LEE, Mi-Kyung LEE, Jun Kyu PARK¹, Hee Jong SHIN¹,
Han-Gon CHOI, Sa-Won LEE, Soo-Jeong LIM, Zhong-Gao GAO and In-Sook KIM

College of Pharmacy, Seoul National University, Seoul 151-742, Korea

¹Research Institute, Chong Kun Dang, Co., Ltd., Seoul 152-600, Korea

(Received March 20, 1998; accepted May 6, 1998)

Abstract – The bioequivalence of two cyclosporin A products was evaluated in 26 normal male volunteers (age 25~33 yr, body weight 56~84 kg) following single oral administration. Test product was a hard capsule containing the granule of cyclosporin A (Chong Kun Dang Corp., Korea) and reference product, Sandimmun[®], was a soft capsule containing surfactant, oil, alcohol and cyclosporin A (Sandoz, Swiss). Both products contain 100 mg of cyclosporin A. Four capsules 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). Average drug concentrations at each sampling time and pharmacokinetic parameters were not significantly different between two products ($p>0.05$); the area under the concentration-time curve to last sampling time (24 hr) (AUC_{0-24}) (5034.8 ± 1760.6 vs 4635.4 ± 1158.9 ng · h/ml), maximum plasma concentration (C_{max}) (1002.7 ± 353.1 vs 980.4 ± 171.7 ng/ml), and mean residence time (MRT) (6.16 ± 0.81 vs 5.64 ± 0.50 h). The differences of mean AUC_{0-24} , C_{max} , T_{max} and MRT between the two products (7.93, 2.22, 16 and 8.39%, respectively) were less than 20% given as a guideline. The power (1- β) and treatment difference (Δ) for AUC_{0-24} , C_{max} and MRT were more than 0.8 and less than 0.2, respectively. Although T_{max} of the two products was significantly different each other ($p<0.05$), T_{max} might be an insignificant parameter because cyclosporin A generally requires long-term administration. From these results, the two products are bioequivalent.

Keywords □ Bioequivalence, Bioavailability, Cyclosporin A, Oral absorption, Pharmacokinetic parameter

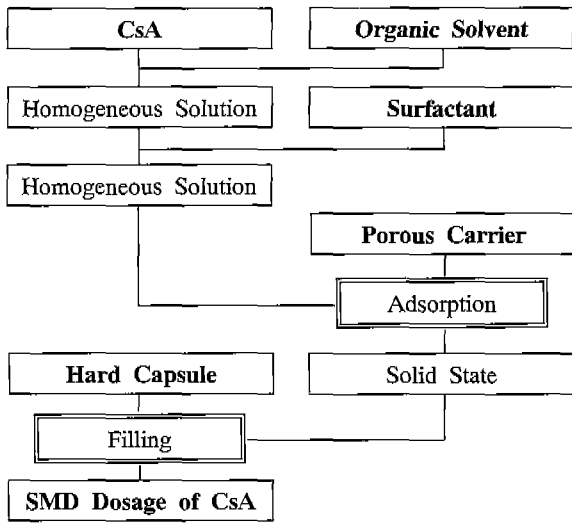
Cyclosporin A는 폴리-N-메틸화된 11개의 아미노산으로 구성되어 있는 펩타이드화합물로서 현재 면역억제제로 가장 많이 사용되고 있다(Wenger, 1983). Cyclosporin A는 장기이식 환자에 나타나는 면역작용을 강력하게 억제할 뿐만 아니라 자가면역성분들에 기인하는 염증상태의 치료에도 효과가 있다. 임상적으로 신장, 간, 심장, 폐 및 골수 이식수술 후에 cyclosporin A를 투여하여 이식수술을 성공한 사례가 여러 건 보고되어 있다(Diasio 등, 1996). Cyclosporin A는 입파구에 특이적으로 작용하며, 작용기전은 주로 helper T-cell에 작용하여 interleukin-2를 포함한 lymphokines의 생산을 억제함으로써 세포매개 면역반응을 억제하는 것이 주요활성기전으로 보고되어 있으며, cyclophilin결합으로 interleukin-2를 코딩하는 mRNA의 전사(transcription) 방해

기전과 calmodulin 상호작용에 대한 칼슘이온의 방해기전 등도 cyclosporin A의 작용발현기전으로서 보고되어 있다(Green, 1988).

Cyclosporin A는 대부분의 다른 면역억제제와는 달리 골수에 영향이 적다는 특징이 있다(Martindale, 1993). 그러나 여전히 간기능부전, 신기능부전, 고혈압, 신장독성, 림프종, 혈당치 항상성의 비정상, 다모증, 치육비대증 등의 수많은 부작용을 일으킬 수 있다(Kahan, 1989). 이러한 부작용의 발현정도 뿐만 아니라 약효 또한 cyclosporin A의 혈중농도에 의존하는데 이 혈중농도는 경구투여시 개체차이가 매우 커서 생체내이용률이 5%이하에서 50%까지 매우 다양하게 나타나는 것으로 보고되어 있다(Burchart 등, 1985; Ptachcinski 등, 1985). 뿐만 아니라 cyclosporin A의 치료역도 좁으며 환자마다 개체차이가 크다.

Cyclosporin A는 강력한 면역억제제임에도 불구하고 매

* To whom correspondence should be addressed.



Scheme 1. Schematic diagram for the preparation of solid micelle dispersion (SMD) of cyclosporin A.

우 난용성약물이기 때문에 경구투여제의 일반적인 제제화 방법으로는 이처럼 난용성이며, 분자량이 큰 약물을 제제화하기 어려울 뿐만 아니라 높은 생체내이용률을 기대하기도 어렵다. 본 연구에서는 (주)종근당에서 최초로 제조한 cyclosporin A 경질캡셀제(이하 C 캡셀로 약칭)와 원개발사인 산도스사의 연질캡셀제간의 생체내이용률을 비교하기 위하여 시험약인 C 캡셀과 대조약인 산디문연질캡셀의 생물학적동등성시험을 수행하였다. 여기서 C 캡셀은 Scheme 1과 같이 특별한 수용성 담체에 cyclosporin A를 흡착시키고 분말과립으로 제조하여 캡셀에 충전한 경질캡셀제이며, 산디문 캡셀은 cyclosporin A를 기름에 분산시켜 충전한 연질캡셀제이다.

실험방법

시약 및 기구

Table I. The results of physical examinations of the volunteers

Subject No.	Age (yrs)	Height (cm)	Weight (kg)	HT* (%)	RBC* (g/dl)	GOT* (IU/l)	GPT* (IU/l)	Glucose (mg/dl)	CHOL* (mg/dl)	BUN* (mg/dl)	Cr* (mg/dl)	HBS Ag,	Chest X-ray
NR*,**			69.5±8.3	41-53	13-18	8-40	5-35	70-105	130-230	7.0-20.0	1.65이하		
1	31	167	68	46	15.2	25	22	94	203	10.8	1.2	-,-	normal
2	30	161	60	45	15.7	20	28	100	176	10.6	1.2	-,-	normal
3	28	161	83	49	16.7	25	35	89	172	15.2	1.1	-,-	normal
4	31	172	75	48	16.1	22	24	96	146	15.4	1.4	-,-	normal
5	31	169	74	42	13.8	14	14	100	146	12.9	1.2	-,-	normal
6	34	175	74	50	16.4	21	30	85	194	24.7	1.3	-,+	normal
7	30	178	84	47	15.8	25	29	87	220	13.2	1.4	-,-	normal
8	30	165	76.5	46	15.6	36	29	94	203	9.1	1.2	-,-	normal
9	30	169	72	44	14.4	33	23	78	197	10.4	1.1	-,+	normal
10	27	169	76	42	14.5	36	23	78	224	8.4	1.1	-,-	normal
11	28	175.4	73	49	16.6	23	27	90	151	14.3	1.1	-,+	normal
12	30	173.2	77	53	17.5	19	24	87	188	13.5	0.6	-,-	normal
13	32	170	64.2	51	16.9	19	18	101	169	9.0	1.0	-,-	normal
14	26	171	62	45	15.1	25	26	79	189	10.3	1.0	-,-	normal
15	26	165	58	46	15.3	27	17	96	128	10.0	1.2	-,+	normal
16	29	180	74	46	15.1	27	23	115	165	12.0	1.3	-,-	normal
17	27	173	55	48	15.9	22	15	81	132	10.2	0.7	-,-	normal
18	27	173	79.4	52	17.6	29	37	82	180	13.8	1.0	-,-	normal
19	27	171	58	48	16.2	18	16	82	182	11.8	1.0	-,-	normal
20	33	174	66	47	16.1	29	29	88	146	10.7	1.2	+,-	normal
21	25	169	56	44	15.0	23	14	92	223	18.4	0.9	-,+	normal
22	33	172	74	43	14.6	19	12	88	147	10.2	1.3	+,-	normal
23	28	175	68	50	17.2	20	10	94	156	12.5	1.2	+,-	normal
24	33	175	68	47	15.9	22	21	60	168	10.7	1.3	+,-	normal
25	28	170	73	41	15.8	16	25	90	173	11.2	1.4	-,-	normal
26	31	165	59	40	14.4	16	11	68	111	11.5	1.3	+,-	normal

*Abbreviations: HT (hmatocrit), RBC (red blood cell), GOT (glutamic oxalacetic transaminase), GPT (glutamic pyruvic transaminase), CHOL (cholesterol), BUN (blood urea nitrogen), Cr (creatinine), NR (normal range). **Represents the normal range of each blood chemistry examination.

EDTA는 Kanto사 (일본)의 특급시약, 분석용 메탄올은 Fisher사 (미국)의 HPLC급을 구입하여 사용하였다.

기구는 γ -scintillation counter(Packard Instrument Company), HPLC system(Hitachi: Hitachi L-6000 pump, Hitachi L-4200 UV-Vis detector, Hitachi D-2500 chromat-Integrator, Hitachi 655A-52 Column Oven) 등을 사용하였다.

시험약제

시험약으로는 (주)종근당에서 제공한 C 캡셀(cyclosporin A로서 100 mg을 함유하는 경질캡셀제)을, 대조약으로는 산도스에서 시판하고 있는 산디몬 캡셀(cyclosporin A로서 100 mg을 함유하는 연질캡셀제)을 구입하여 사용하였다.

피험자의 선정

(주)종근당에 재직중인 건강한 남성으로 과거에 소화기계, 간장, 신장 및 혈액질환의 병력이 없고 현재 타 약물을 복용하고 있지 않은 지원자를 지원자 모집공고를 통해 모집하였다. 본 시험에 관한 설명회를 개최하여 시험의 의의와 수반될 수 있는 모든 문제점들에 대하여 설명하고, 이들에게 전문의사의 건강진단을 실시하여 건강인으로 판정된 자 26명을 선정하였으며, 지원자들로부터 서면동의서를 받았다. 시험에 앞서 서울대학교 약학대학 부설 종합약학연구소에 구성된 생물학적 동등성 심사위원회에서 시험계획서를 심의하여 승인을 받은 후 시험을 시행하였다.

본 시험에 지원한 피험자의 연령은 25~34세(평균 29.4세)였으며, 신장은 161~180 cm(평균 170.7 cm), 체중은 55~84 kg(평균 69.5 kg)이었다. 각 피험자의 신체사항 및 건강진단검사 결과를 Table I에 요약하였다.

투약 및 채혈

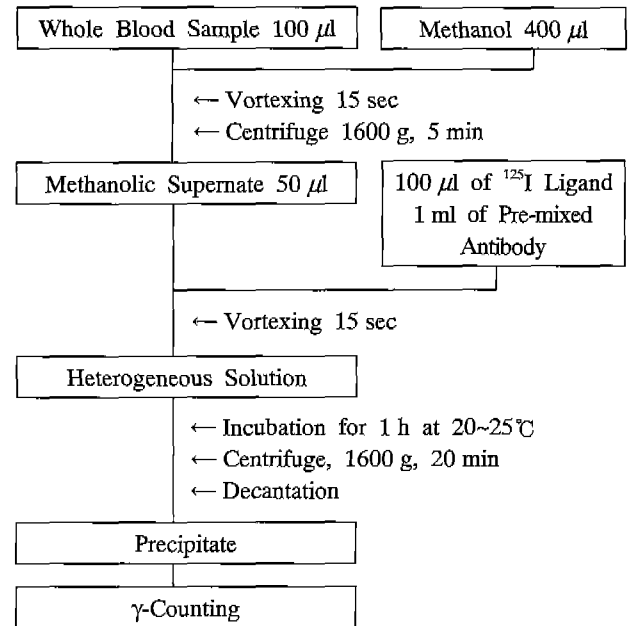
26명의 피험자를 대상으로 라틴 방격법을 이용하여 2기 \times 2제의 교차시험을 시행하였다. 지원자 26명을 무작위로 13명씩 2군으로 나누어 시험하였으며 휴약기간은 2주일로 하였다. 각각 cyclosporin A 100 mg을 함유한 C 캡셀 또는 산디몬 캡셀을 1인당 4캡셀씩 약 200 ml의 물로 1회 경구 투여하고, 약물투여 직전 및 투여 후 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6, 8, 12, 24시간에 EDTA처리한 주사기로 좌 또는 우측 팔로부터 약 3 ml의 정맥혈을 채취하였다.

시험전날 동일한 저녁식사와 간식을 취하고, 오후 10시 이후(투약전 11시간)로는 물 이외의 어떠한 종류의 음식도 금하였다. 시험당일에는 공복시에 약물을 투여하고 약물 투여 후 4시간까지는 일체의 음식과 음료를 금하고, 약물투여 4 시간째에 피험자 전원이 동일한 식사를 하도록 하였다.

경시적으로 채취된 3 ml의 혈액은 EDTA 처리된 시험관에 넣고 천천히 흔들어 준 후 드라이아이스를 사용하여 급속냉동시켰다. 채혈이 모두 끝난 후에는 분석시까지 -80°C 이하로 유지되는 냉동고에 보관하였다.

혈중 약물농도의 분석

혈중 약물농도 정량은 Radio Immuno Assay kit인 CY-



Scheme 2. Analytical procedure of cyclosporin A in whole blood using the radioimmunoassay method.

CLO-Trac[®] SP-Whole Blood(INCSTAR Corp.)를 이용하여 다음과 같은 방법(Scheme 2)으로 실시하였다(Wolf등, 1989; Plebani등, 1989).

혈액 100 μl (whole blood)에 메탄올 400 μl 를 가하여 60초 동안 충분히 진탕한 다음 1600 g에서 5분간 원심분리하였다. 메탄올 층을 50 μl 취하여 γ -counting용 시험관에 넣고 키트 안의 시약 중 ^{125}I Cyclo-Trac SP 100 μl 와 Anti-Cyclo Trac SP Immuno-sep 1 ml를 각각 가하여 충분히 진탕한 다음 실온($20\text{--}25^{\circ}\text{C}$)에서 1시간 방치하였다. 같은 온도에서 1600 g로 20분간 원심분리하여 상층액은 버리고 시험관을 1분 정도 여과지 위에 거꾸로 세워두었다. 최종적으로 시험관 안의 잔사를 γ -counting하여 표준검량선에 대입하여 약물의 농도를 계산하였다. 이때 시료의 방사능은 well type γ -scintillation counter(Auto-gamma 5000 series, Packard Instrument company, Meridin, CT)로 측정하였다.

RIA kit에 있는 표준용액으로 검량선을 작성하며 계산은 γ -counter에 내장되어 있는 프로그램의 RIA 모드(logistic curve fit)를 이용하여 혈중 cyclosporin A의 농도(ng/ml)를 산출하였다.

함량시험

Cyclosporin A 표준품 약 100 mg을 정밀하게 취하여 100 ml 용량 플라스크에 넣고 무수에탄올을 가하여 용해시켜 100 ml로 만든 액을 표준액으로 하였다.

시험약 20 캡셀을 취하여 캡셀을 제거한 내용물의 무게를 달아 평균 중량을 구하였다. 평균 중량에 해당하는 양을 정확하게 취하여 100 ml 용량 플라스크에 넣고 메탄올 70

ml를 가하여 20 분간 초음파에 진탕한 후 메탄올을 가하여 100 ml로 만든 액을 시험약에 대한 검액으로 하였다.

대조약 20 캡셀을 취하여 칼로 절개한 후 내용물을 100 ml용량 플라스크에 취하고 캡셀 껍질도 무수에탄올로 세척하여 함께 섞은 후 무수에탄올을 가하여 100 ml로 하였다. 이 용액 5 ml를 취하여 새로운 100 ml용량 플라스크에 넣고 무수에탄올을 가하여 100 ml로 만든 액을 대조약에 대한 검액으로 하였다(USP, 1995).

검액의 정량은 HPLC법으로 실시하였으며 그 조건은 다음과 같다.

기기명 : Hitachi L-6000 pump, Hitachi L-4200 UV-Vis detector, Hitachi D-2500 chromat-integrator, Hitachi 655A-52 Column Oven

분리관 : Lichrosorb RP-8 5 μ m (250 \times 4 mm)

분리관 온도 : 70 $^{\circ}$ C

이동상 : 아세토니트릴/물/메탄올/인산(550/400/50/0.5)의 혼합액

유 속 : 1 ml/분

검출기 : 자외부흡광도계(210 nm)

주입량 : 10 μ l

1캡셀 중의 cyclosporin A의 함량은 다음의 식(1)에 따라 계산하였다.

$$\text{cyclosporin A의 함량(\%)} = 100 \times \frac{\text{표준품의 양(mg)} \times \text{표준품의 순도} \times \text{검액의 피이크 면적}}{100 \text{mg}} \times \frac{\text{검액의 피이크 면적}}{\text{표준액의 피이크 면적}} \quad (1)$$

약물속도론적 분석

최고혈중농도(C_{max}) 및 최고혈중농도 도달시간(T_{max})은 혈중약물농도-시간 곡선으로 부터 직접 읽었다.

24시간까지의 혈중약물농도-시간 곡선하 면적(AUC_{0-24})은 사다리꼴 공식에 의해 구하였다.

통계해석

두 제제가 생물학적으로 동등한지를 비교하기 위해 국립보건안전연구원 고시 제94-1호 (1994. 2. 7)에 따라 통계적 검정을 행하였다. 즉 우선 분산분석을 행한 다음 검출력(1- β), 최소검출차(Δ) 등에 의해 결정하였다(緒方廣泰, 1989).

실험결과

함량시험

시험약과 대조약의 cyclosporin A 함량 분석시험을 실시한 결과 Table II에 보인 바와 같이 cyclosporin A의 함량이 시험약은 99.54 \pm 0.51%, 대조약은 100.99 \pm 1.97%로서 두

Table II. Assay results of two cyclosporin A products

Number	Assay (%)	
	Reference Drug	Test Drug
1	98.72	99.78
2	102.15	99.88
3	102.10	98.95
Mean \pm S.D.	100.99 \pm 1.97	99.54 \pm 0.51

*The contents of two products were not significantly different ($p > 0.05$).

Table III. Blood concentration of cyclosporin A (ng/ml) after oral administration of cyclosporin A products (cyclosporin A 400 mg/subject) in volunteers

Time (hr)	Blood concentration of cyclosporin A (ng/ml)	
	Reference drug	Test drug
0.5	57.5 \pm 80.9	79.3 \pm 79.3
1	376.4 \pm 350.4	477.1 \pm 246.0
1.5	684.8 \pm 494.7	818.3 \pm 294.3
2	822.7 \pm 458.9	905.6 \pm 210.9
2.5	790.4 \pm 390.3	817.0 \pm 151.2
3	683.0 \pm 315.3	677.8 \pm 160.7
4	590.3 \pm 234.1	461.5 \pm 108.4
6	319.7 \pm 156.8	266.0 \pm 134.4
8	211.0 \pm 103.7	173.6 \pm 68.3
12	99.7 \pm 36.5	84.1 \pm 31.2
24	33.6 \pm 16.3	26.8 \pm 14.3

제제간에 유의성 있는 차이가 없었으므로($p > 0.05$), 혈중농도 분석시 별도의 함량보정을 행하지 않았다.

혈중농도 분석

각 제제의 시간별 평균 혈중약물농도는 Table III에, 평균 혈중약물농도-시간 곡선은 Fig. 1에 나타내었다. Cyclosporin A의 흡수정도는 개체차가 심하고 흡수되는 패턴 또한 개체차가 컸다. 그러나 모든 채혈 시점에서 두 제제간의 평균 혈중약물농도에는 유의성있는 차이가 없었다($p > 0.05$). 이 혈중농도로부터 계산한 약물속도론적인 파라미터들도 T_{max} 를 제외하고는 유의성 있는 차이가 없었다(Table IV).

생물학적 동등성 평가

이상의 실험 결과를 종합하여 시험약과 대조약의 생물학적 동등성 여부를 평가하였다.

국립보건안전연구원 고시 제 94-1호 (1994. 2. 7)에 의한 생물학적 동등성 평가 기준은,

첫째로 시험약과 대조약간의 생물학적 동등성 평가를 위한 비교항목은 원칙적으로 생체이용률시험에 의해 산출한 혈중농도-시간곡선하면적(AUC), 최고혈중농도(C_{max}) 및 최고혈중농도 도달시간(T_{max}) 등으로 하며,

둘째로 대조약과 시험약의 비교항목 평균치의 차는 대조

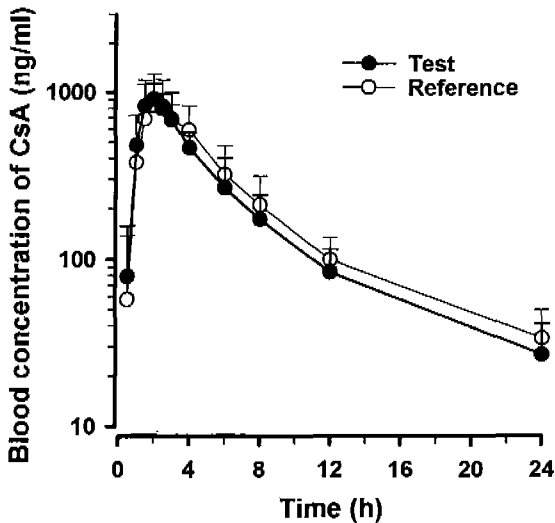


Fig. 1. Mean blood cyclosporin A concentration-time curves after oral administration of two cyclosporin A products to 26 normal volunteers. Each point represents mean concentration (\pm S.D.) of 26 normal volunteers.

의 20% 이내이어야 하며,

셋째로 분산분석(analysis of variance)에 의한 검정은 원칙적으로 α (유의수준)=0.05~0.1로 하고, 그때의 정도는 $1-\beta$ (검출력) ≥ 0.8 및 Δ (최소 검출차) ≤ 0.2 로 함이 바람직하고 의약품의 종류에 따라 최

Table IV. Pharmacokinetic parameters of two cyclosporin A products

	AUC ₀₋₂₄ (ng · h/ml)	C _{max} (ng/ml)	T _{max} (h)
Reference Drug	5034.8 \pm 1760.6	1002.7 \pm 353.1	2.40 \pm 0.82
Test Drug	4635.4 \pm 1158.9	980.4 \pm 171.7	2.02 \pm 0.44
Paired t-Test t	1.2160	0.3278	2.0833
Results P	0.2353	0.7458	0.0476

소검출차의 의미를 고찰할 필요가 있으며, 넷째로 두 제제의 생체이용률차의 신뢰한계를 구하여 셋째항목의 결과와 합쳐 평가한다.

본 실험에서 두 제제의 약물속도론적 파라미터들을 분산 분석한 결과는 Table V에 나타난 것과 같으며, 이를 바탕으로 $\alpha=0.05$ 에서 분산을 검정한 결과 비교항목의 F_{group}값이 F분포표의 값(F(1,24)=4.26)보다 작아서 교차시험이 성립하였다. 생물학적 동등성 평가결과는 Table VI과 같다. 비교항목(AUC₀₋₂₄, C_{max}, T_{max})의 평균치의 차이는 각각 7.93, 2.22, 16.00%로서 모두 $\pm 20\%$ 이내에 들어 생물학적 동등성 판정기준의 제 2항을 만족시켰다. 또한 AUC₀₋₂₄와 C_{max}는 검출력 $1-\beta \geq 0.8$, 최소 검출차 $\Delta \leq 0.2$ 의 범위를 만족시키고 신뢰한계가 각각 -5.46~21.33 %와 -10.87~15.32%로서 분산분석 결과와 합쳐 평가할 때 생물학적으로 동등하다고 판정할 수 있다. T_{max}는 대조약에 대한 최소 검출차

Table V. ANOVA table of the pharmacokinetic parameters obtained from two cyclosporin A products (2 \times 2 Latin square method)

Variation Source	dF	AUC		C _{max}		T _{max}		MRT	
		MS	F	MS	F	MS	F	MS	F
Between Subjects	25	3,040,051	2.1907	94,156	1.7896	0.4269	1.0406	0.4791	1.1351
Between Group	1	8,241,408	2.9190*	167,472	1.8383*	0.0192	0.0433	1.2040	2.6819*
Subject/Group	24	2,823,328	2.0345	91,101	1.7315*	0.4439	1.0820*	0.4489	1.0635*
Intra-subject Variation									
Period	1	1,759,616	1.2680*	237,328	4.5109	1.2308	3.0000*	0.8276	1.9606*
Drug	1	2,074,240	1.4947*	6,452	0.1226*	1.9231	4.6875	3.4695	8.2191
Residual	24	1,387,733		52,613		0.4103		0.4221	

Note: F_{group} (1,24)=4.26, F_{subject/group} (15,24)=1.94, F_{period} (1,24)=4.26, F_{drug} (1,24)=4.26 at $\alpha=0.05$ *p>0.05.

Table VI. Results of the bioequivalence test from two cyclosporin A products (2 \times 2 Latin square method). Anova tested at $\alpha=0.05$

	AUC ₀₋₂₄	C _{max}	T _{max}	MRT
difference of test product from reference product	7.93%	2.22%	16%	8.93%
Minimum detectable difference	18.95%	18.53%	21.58%	8.55%
Noncentrality	3.08	3.15	2.71	6.83
Minimum subject number	13	13	17	13
Confidence limits of BA difference	-5.46% \leq $\leq 21.33\%$	-10.87% \leq $\leq 15.32\%$	0.75% \leq $\leq 31.25\%$	2.35% \leq $\leq 14.43\%$
Bioequivalence ?	Yes	Yes		Yes

$\Delta=21.58\%$, 비집도 $\gamma=2.71$ 이어서 최소 피험자수를 군당 17명 이상으로 하여 실험을 실시해야 동등성 여부를 정확히 판단할 수 있을 것으로 나타났다.

고 찰

본 시험결과 T_{max} 의 경우, 최소 피험자수를 군당 17명 이상으로 하여 실험을 실시해야 동등성 여부를 정확히 판단할 수 있을 것으로 나타났는데 이는 두 제제 모두 cyclosporin A의 흡수패턴에 개체차가 큰 것이 반영된 것으로(대조약 2.40 ± 0.82 시간, 시험약 2.02 ± 0.44 시간), cyclosporin A 자체의 흡수는 소장에서 주로 이루어지기 때문에 (Drewe, 1992) 각 개인의 위내용물 배출시간, 위액의 pH 차이 및 장운동 정도에 따라 흡수차이가 생기며 특히 난용성 물질인 본 약물은 피험자의 담즙분비 정도에 따라 개체차가 매우 크게 나타난다(Mehta, 1988). 따라서 cyclosporin A는 제제설계가 매우 중요한 약물이다.

더욱이 Lee(1995)의 보고에 따르면 본시험에서 대조약으로 사용한 산디문(산도스사의 cyclosporin A 연질캡셀)이 생체내 흡수에 있어서 cyclosporin A 자체(분말상)보다도 더 큰 개체차이를 나타낸다. 본 시험결과로도 동일한 양상을 관찰할 수 있었는데 분석된 각 개체별 혈중농도-시간 곡선을 제제별로 모두 그려보았을 때(Fig. 2) 대조약이 시험약에 비하여 개체차가 매우 큰 것을 확인할 수 있었다. Table IV에 표시한 것처럼 비교항목인 AUC_{0-24} , C_{max} 및 T_{max} 의 표준편차 또한 시험약보다 오히려 대조약이 더욱 크게 나타나서 그 상대표준편차는 각각 AUC_{0-24} 가 25.00과 34.97%, C_{max} 가 17.51과 35.21%, T_{max} 가 21.78과 34.17%가 되었다.

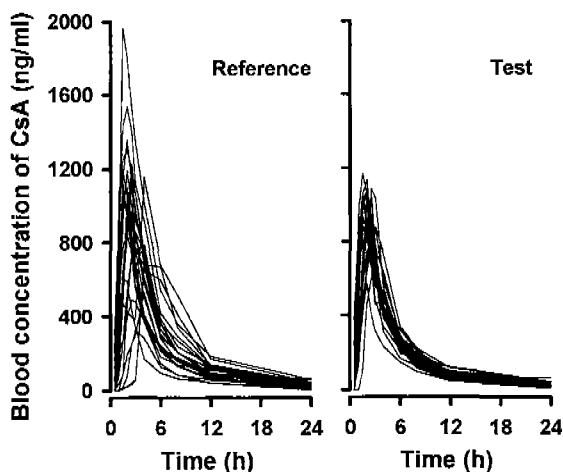


Fig. 2. Mean blood cyclosporin A concentration-time curves after oral administration of two cyclosporin A products in 26 normal volunteers. Each line represents the blood profile of each volunteer.

대조약인 산디문 연질캡셀은 매우 오래된 처방으로서 약물의 용출실험시, 연질캡셀의 기제로 사용된 식물유가 분리되고 약물이 석출되는 것으로 보아 이 식물유때문에 피험자의 담즙분비 차이에 따른 생체이용률의 개체차가 더욱 크게 나타나는 것으로 생각된다. 따라서 이러한 제품을 대조약으로 사용하여 생물학적 동등성 시험을 실시할 때에는 피험자수가 많을 때만이 통계적으로 유의성있는 판정이 가능하다. 그러나 약물의 약효발현 특성상 cyclosporin A는 신속한 약효발현이 요구되는 약물이 아니고 장기적으로 반복투여하여 약효의 발현을 기대하는 약물이므로 T_{max} 는 생물학적 동등성 평가시 다른 항목에 비하여 유의성이 적기 때문에 T_{max} 를 비교할 필요는 없다고 사료된다. 오히려 MRT를 비교하는 것이 바람직한 약물이다(緒方廣泰, 1989; Abdou, 1989; Kim, 1993). Table V와 VI에 보인 바와 같이 본 시험의 대조약과 시험약은 MRT항도 서로 동등한 것으로 평가되었다. 결론적으로 일정한 투여간격으로 장기간 복용하는 약물의 T_{max} 는 생물학적 동등성 평가항목으로 의미를 가지고 있지 않기 때문에 주 판정기준인 C_{max} 및 AUC_{0-24} 가 생물학적 동등성 판정기준을 만족하므로 C 캡셀과 산디문 캡셀, 두 제제는 생물학적으로 동등하다고 판정할 수 있다.

감사의 글

이 연구는 서울대학교 약학대학 종합약학연구소의 연구 지원으로 수행되었으며, 이에 감사드립니다. 또한 본 시험에 협조해 준 피험자, 성애병원의 가정의학과 과장 이원근 박사 및 물리약학연구실 대학원생들에게 감사드립니다.

참고문헌

- Abdou, H. M. (1989). *Dissolution, bioavailability & bioequivalence*, MACK Publ. Co., Pennsylvania, pp. 477-546.
- Burchart, G. T. Starzl, and Williams, L. (1985). Cyclosporin monitoring and pharmacokinetics in pediatric liver transplant patients, *Transpl. Proc.*, **17**, 1172-1175.
- Diasio, R. B. and Lobuglio, A. F. (1996). Immunomodulators: Immunosuppressive agents and immunostimulators. In Hardman, J. G., Limbiel L. E., Molinoff, P. B., Ruddon, R. W. and Gilman, A. G. eds., *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 9th ed., McGraw-Hill Publ. Co., New York, pp 1291-1308.
- Drewe, J. (1992). The absorption site of cyclosporin in the human gastrointestinal tract, *Br. J. clin. Pharmacol.* **33**, 39-43.
- Green, C. (1988). *Recent Progress in Organ Transplantation*, The Medicine Group (UK) Ltd., Oxford, pp 36-44.
- Kahan, B.D. (1989). Cyclosporine, *N. Engl. J. Med.*, **321**, 1725-1738.
- Kim, C.-K., Jeong, E. J., Lee, E. J., Shin, H. J. and Lee, W.

- K. (1993). Bioequivalence of enteric-coated omeprazole products, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **23**(1), 41-49.
- Lee, E. J. (1995). Enhancement of gastrointestinal absorption of cyclosporin A: Oral solid dosage form prepared by spray-drying technique, *PhD Thesis*, Seoul National University, p. 109.
- Mehta, M. U., Venkataramanan, R. G., Burckart, Ptachcinski, R. J., Delamos, B., Stachak, S., Van Thiel, D. H., Iwatsuki, S. and Starzl, T. E. (1988). Effect of bile on cyclosporine absorption in liver transplant patients, *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **25**, 579-584.
- Plebani, M., Masiero, M., Paleari, C. D., Sciacovelli, L., Fagian, D. and Burlina, A. (1989). High-performance liquid chromatography for cyclosporin measurement: comparison with radioimmunoassay, *J. Chromatogr.*, **476**, 93-98.
- Ptachcinski, R. J., Venkataramanan, R. and Rosenthal, J. T. (1985). Cyclosporine kinetics in renal transplantation, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **38**, 296-300.
- Revision of Committee, (1995). *The United States Pharmacopoeia* 23 th ed., The United States Pharmacopoeial convention, Inc., Washington, D.C., p 444.
- The Council of the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, (1993). *MARTINDALE The Extra Pharmacopoeia*, The Pharmaceutical Press, London, 30th ed. pp 467-471.
- Wenger, R. (1983). Synthesis of cyclosporine and analogues: structure, activity, relationships of new cyclosporine derivatives. *Transplantation Proceedings*, **XV**(4), Suppl. 1 (December).
- Wolf, B. A., Daft, M. C., Koenig, J. W., Flye, M. W., Turk, J. W. and Scott, M. G. (1989). Measurement of cyclosporine concentrations in whole blood: HPLC and radioimmunoassay with a specific monoclonal antibody and ³H- or ¹²⁵I-labeled ligand compared, *Clin. Chem.*, **35**, 120-124.
- 緒方廣泰, 鮫島政義 編. (1989). 醫薬品の バイオアベイラビリティと 生物學的同等性試験, 藥業時報社, 日本, pp. 1-17.