

디푸루칸 캡셀(플루코나졸 50 mg)에 대한 플루코나 캡셀의 생물학적 동등성

조혜영 · 강현아 · 이 석 · 오인준 · 임동구 · 문재동¹ · 이용복[†]
전남대학교 약학대학 부속 생물학적동등성 및 가교시험연구소, ¹전남대학교 의과대학
(2003년 3월 12일 접수 · 2003년 5월 27일 승인)

Bioequivalence of Flucona Capsule to Diflucan Capsule (Fluconazole 50 mg)

Hea-Young Cho, Hyun-Ah Kang, Suk Lee, Injoon Oh, Dong-Koo Lim, Jai-Dong Moon¹ and Yong-Bok Lee[†]

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

¹Medical School, Chonnam National University, Kwangju 501-757, Korea

(Received March 12, 2003 · Accepted May 27, 2003)

ABSTRACT—Fluconazole is an orally active bis-triazole antifungal agent, which is used in the treatment of superficial and systemic candidiasis and in the treatment of cryptococcal infections in patients with the acquired immuno deficiency syndrome (AIDS). The purpose of the present study was to evaluate the bioequivalence of two fluconazole capsules, Diflucan (Pfizer Pharmaceuticals Korea Inc.) and Flucona (Korean Drug Pharmaceuticals Co., Ltd.), according to the guidelines of Korea Food and Drug Administration (KFDA). The fluconazole release from the two fluconazole capsules *in vitro* was tested using KP VII Apparatus II method at 0.1 M hydrochloride dissolution media. Twenty normal male volunteers, 23.60 ± 1.88 years in age and 63.57 ± 6.17 kg in body weight, were divided into two groups and a randomized 2×2 cross-over study was employed. After three capsules containing 50 mg as fluconazole was orally administered, blood was taken at predetermined time intervals and the concentrations of fluconazole in serum were determined using HPLC method with UV detector. The dissolution profiles of two fluconazole capsules were very similar at 0.1 M hydrochloride 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 and C_{max} and untransformed T_{max}. The results showed that the differences in AUC_t, C_{max} and T_{max} between two capsules based on the Diflucan were 4.96%, 5.65% and -13.76%, respectively. There were no sequence effects between two capsules 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(1.01)~log(1.08) and log(1.00)~log(1.12) for AUC_t and C_{max}, respectively), indicating that Flucona capsule is bioequivalent to Diflucan capsule.

Key words—Fluconazole, Diflucan, Flucona, Logarithmic transformation, Bioequivalence, HPLC

플루코나졸(fluconazole)은 2-(2, 4-difluorophenyl)-1, 3-bis-(1H-1, 2, 4-triazol-1-yl)-2-propanol로 triazole계 항진균제로서 진균의 세포막 구성 필수성분인 ergosterol의 합성을 강력하고 선택적으로 저해함으로써 급성 및 재발성 질칸디다증, 집막칸디다증 등의 진균감염증에 널리 사용되는 제제이다. 플루코나졸 200 mg(1캡셀)을 경구투여 하였을 때 최고 혈중 농도에 도달하는 시간은 약 1-4시간이며 반감기는 평균 약 28.63시간으로 보고되어 있다.¹⁾

국내에서는 한국화이자제약 주식회사에서 “디푸루칸 캡셀”이라는 상품명으로 플루코나졸 캡셀제(플루코나졸 50 mg)를 제조하여 시판하고 있다. 한편, 제제학적으로 동등한 제제나 제제학적으로 대체 가능한 제제의 시판을 위하거나 의사 또는 치과의사가 처방전에 기재한 의약품을 성분 · 함량 및

제형이 동일한 다른 의약품으로 대체하여 조제할 수 있게 하기 위해서는 식품의약품안전청이 고시한 생물학적 동등성 시험기준²⁾에 따라 생체 시험을 통해 생체이용률에 있어서 통계학적으로 동등하다는 것을 입증하여야 할 필요가 있다.

따라서, 본 연구에서는 고려제약 주식회사에서 발매하고자 하는 플루코나졸 제제인 “플루코나 캡셀”이 기존의 플루코나졸 제제인 “디푸루칸 캡셀”과 그 생체이용률에 있어서 통계학적으로 동등하다는 것을 입증하기 위해서 생물학적 동등성 시험기준²⁾에 따라 건강한 성인 남자(만 19~28세) 20명을 대상으로 라틴 방격법에 따라 생체내 이용률 시험을 한 후, 얻어진 플루코나졸의 혈청 중 약물농도-시간곡선하 면적(AUC), 최고 혈청 중 농도(C_{max})와 최고 혈청 중 농도 도달 시간(T_{max})에 대하여 T_{max}를 제외한 AUC와 C_{max}는 로그변환한 후 통계검정과 분산분석(ANOVA, analysis of variance)을 통하여 생물학적 동등성을 비교 판정하였다. 아울러, “플루코나 캡셀”과 “디푸루칸 캡셀”에 대하여 대한약전 제 7개정

[†]본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로
Tel : 062)530-2931, E-mail : leeyb@chonnam.chonnam.ac.kr

용출시험법 중 제 2법(폐들법)에 따라 비교용출시험을 행하였다. 그리고 본 시험은 식품의약품안전청으로부터 시험계획서의 승인을 얻은 후 시험계획서에 따라 수행되었으며 모든 피험자의 동의를 받아서 이루어졌다.

시험방법

시약 및 기기

시험에 사용된 시험약은 의약품임상시험관리기준³⁾ 제 36조 및 제 37조의 규정에 따라 제조한 고려제약 주식회사(서울)의 “플루코나 캡셀”(제조번호: C1, 사용기한: 2005. 9. 1), 대조약은 식품의약품안전청으로부터 허가를 받아 한국화이자제약 주식회사(서울)에서 시판하고 있는 “디푸루칸 캡셀”(제조번호: 3910-2302, 사용기한: 2005. 1. 2)로 플루코나졸을 50 mg 함유하는 캡셀제이었다.

플루코나졸 표준품은 고려제약으로부터 제공받았으며, 내부표준물질로 사용한 페나세틴(Sigma Chemical Co., St Louis, MO, 미국), HPLC용 아세토니트릴, 메탄올(이상 Fisher Scientific., Fair Lawn, NJ, 미국), 생리식염수 및 헤파린(이상 중외제약, 서울)은 시판품을, 증류수는 Milli Q (Millipore Co., Milford, MA, 미국)에서 18 M Ω -cm로 통과시킨 것을 사용하였다. 이소프로판올, 클로로포름, 수산화나트륨 및 기타 시약들은 특급 및 1급 시약들을 사용하였다.

용출시험용 기기로는 용출기(DST-810, 화인기계, 안양, 한국), 자외부 흡광도계(PU-8700, Philips, 미국)를 사용하였으며, 약물분석 기기로는 HPLC용 펌프(LC 10ADvp, Shimadzu, Tokyo, 일본), LUNA C18(2)(입자경 5 μ m, 4.6 mm \times 150 mm, Phenomenex Co., CA, 미국), UV 검출기(SPD 10Avp, Shimadzu, Tokyo, 일본), 주입기(Model 7725, Rheodyne, Cotati, CA, 미국), 적분계(Model Class LC-10, Shimadzu, 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 “디푸루칸 캡셀”과 시험약 “플루코나 캡셀” 각 6 캡셀씩을 취하여 대한약전 제 7개정 용출시험법 중 제 2법(폐들법)에 따라 37 \pm 0.5 $^{\circ}$ C에서 100 rpm으로 시험하였다. 용출액은 용출시험 조건에 따라 0.1 M 염산 용출액 500 ml를 사용하여 5, 10 및 15분에 용출액 5 ml를 채취하고 0.45 μ m 멤브레인 필터로 여과하여 검액으로 하였다. 표준액은 플루

코나졸 표준품 50 mg을 정밀하게 달아 0.1 M 염산을 넣어 녹여 표준액으로 하였다. 표준액 및 검액을 가지고 파장 261 nm 부근의 흡수극대파장에서 흡광도를 측정하여 용출률을 산출하였다.

피험자 선정

피험자는 식품의약품안전청이 고시한 생물학적 동등성 시험기준²⁾에 근거하여 만 19~55세의 건강한 성인 남성 지원자를 공고를 통하여 모집하였다. 33명의 지원자가 이 시험에 대한 설명회에 참석하였다. 이들 중 전남대학교 병원(광주)에서 전문의사의 건강진단을 실시하여 건강인으로 판정된 자 20인을 선정하였다. 피험자로 선정된 사람들의 평균 체중은 63.57 kg, 나이는 만 19~28세(평균 만 23.60세)이었다. 이들로부터 동의를 받은 후 생물학적 동등성 시험을 실시하였다.

모든 지원자는 정해진 투약일 일주일 전부터 항생제 및 진통제 등을 포함한 일체의 약물 복용을 금지하였을 뿐 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 20명의 피험자를 군당 10인씩 임의로 A, B 2군으로 나누고 제 I기 때 A군에는 대조약인 “디푸루칸 캡셀”을, B군에는 시험약인 “플루코나 캡셀”을 투여하였고 제 II기 때에는 그 반대로 투여하였으며 투여량은 3캡셀(플루코나졸 150 mg)로 하였다. 한편, 플루코나졸의 최종상의 반감기는 평균 약 28.63시간으로 보고되어 있어¹⁾ 생물학적 동등성 시험기준 제 18조 제 4항 휴약기간의 산정기준에 따라 충분한 휴약기간을 두고자 14일로 하였다.

피험자들 모두에게 heparin-locked(150 unit/ml) Angiocatheter(JELCOTM, 22G, Johnson & Johnson Medical, Pomezia, Italia)를 팔 정맥부위에 설치하고 대조약 또는 시험약 각각 3캡셀씩을 240 ml의 물과 함께 복용시켰다. 다음 각 피험자로부터 투약직전, 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 12, 24, 48, 72 및 96시간째(총 13시점)에 약 8 ml의 혈액을 채취하여 혈구분리용 원심분리관에 넣고 3000 rpm에서 20분간 원심분리 후 즉시 혈청분리관을 사용하여 혈청을 채취하고 분석시까지 영하 70 $^{\circ}$ C에서 보관하였다.

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

혈청 중 플루코나졸의 정량

혈청 중 플루코나졸 함량은 이미 보고된 플루코나졸 HPLC분석법⁴⁾을 참고하여 상기 기기 조건하 실온에서 이동상으로는 0.01 M sodium acetate 완충액(35% 염산으로 pH 5.0 조정):메탄올:아세트니트릴(65:30:5, v/v/v) 혼합용액을 사용하였으며 유속 1.0 ml/min, 주입량 50 µl 및 UV 검출기 (261 nm)를 이용하여 정량하였고 다음과 같이 검량선을 작성하였다.

플루코나졸 표준품을 메탄올에 녹여 농도를 1000 µg/ml로 만든 후 냉장 보관시키고, 이 용액을 냉동 보관하였던 blank 혈청으로 희석하여 플루코나졸의 혈청 중 농도가 각각 0.1, 0.2, 0.5, 1, 2, 5 및 10 µg/ml씩 되도록 검량선용 표준 혈청액을 조제하였다. 각각의 검량선용 표준혈청 300 µl에 내부표준물질로 페나세틴을 사용하여 내부표준물질 메탄올 용액(500 ng/ml) 100 µl와 5 M NaOH 용액 50 µl를 가한 후 3초간 vortexing하였다. 여기에 5 ml의 클로로포름:이소프로판올 혼합액(4:1, v/v)을 가하고 2분간 vortexing하여 추출한 다음 3000 rpm에서 10분간 원심분리시켰다. 여기에서 유기층 4 ml를 취하여 깨끗한 시험관에 옮긴 다음 50°C 질소기류하에서 증발·건조시킨 후 잔사에 이동상 200 µl로 reconstitution 시키고 30초간 vortexing하여 섞어준 후, 12,000 rpm에서 2분간 원심분리하여 상정액을 취했다. 이 최종시료 용액 50 µl를 취하여 HPLC에 주입하였다. 여기에서 얻은 내부표준물질의 피이크 면적에 대한 플루코나졸의 피이크 면적비를 구하여 검량선을 작성하였으며 하루에 실험을 5번 시행하여 일내 재현성을 구하였고 연속하여 5일간 실험을 행하여 일간 재현성을 구하였을 뿐만 아니라 0.2, 1 및 5 µg/ml 농도에서 각각 5회 측정하여 정확성을 평가하고 상기 농도에서 물에 대한 평균 추출율을 구하였다.

한편, 혈청 시료의 분석은 먼저 피험자로부터 각 시간별로 채취하여 영하 70°C에 보관했던 혈청 시료를 실온에 방치하여 녹인 후 3초간 진탕한 다음 이 혈청 300 µl를 취하여 시험관에 옮기고 여기에 내부표준물질로 페나세틴 메탄올 용액(500 ng/ml) 100 µl를 가한 후 상기 검량선 작성을 위한 추출법에 따라 추출하여 얻어진 크로마토그램으로부터 내부표준물질의 피이크 면적에 대한 플루코나졸의 피이크 면적비를 구하여 미리 작성된 검량선에 의해 혈청 시료 중 플루코나졸의 농도를 산출하였다.

약물속도론적 파라미터의 분석

“디푸루칸 캡셀” 및 “플루코나 캡셀”을 각각 3캡셀씩 20명의 지원자에게 라틴 방격법에 따른 교차시험법에 따라 경구 투여하여 얻은 각 제품의 혈청 중 약물농도-시간 곡선으

로부터 약물속도론적 파라미터인 AUC, C_{max} 및 T_{max}를 구하였으며, 이들 두 제품에서 각각 얻은 값에 대해 T_{max}를 제외한 AUC와 C_{max}의 로그변환치를 생물학적 동등성 시험 통계처리용 프로그램인 Equiv Test⁵⁾를 이용하여 유의수준 α=0.05에서 분산분석을 실시하여 순서효과(sequence effect)를 검증한 후, 각 변동요인간의 유의성 여부를 검토하였고 90% 신뢰한계를 구하였다. 이때 C_{max}와 T_{max}는 실측치를 사용하였으며 AUC는 사다리꼴 면적계산 공식을 이용하여 최종 채혈시점까지의 값을 통상의 방법에 따라 구해 사용하였다.

생물학적 동등성 평가

“디푸루칸 캡셀”에 대한 “플루코나 캡셀”의 생물학적 동등성 여부는 식품의약품안전청이 고시한 생물학적 동등성 시험기준²⁾에 따라 AUC, C_{max} 및 T_{max} 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 수제된 패들법에 따라 용출시험한 결과 0.1 M 염산 용출액에서 10분 이내에 대조약과 시험약 모두 90% 이상의 용출률을 나타내었고 두 제제의 용출양상은 거의 차이가 없었으며, 두 제제간의 용출

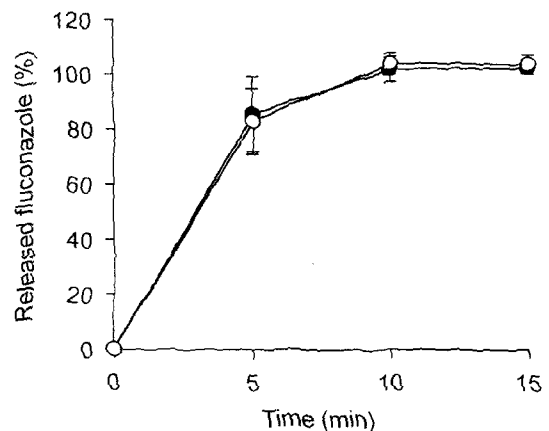


Figure 1—Dissolution profiles of fluconazole from Diflucan capsule (●) and Flucona capsule (○) in 0.1 M HCl solution (n=6, mean±S.D.).

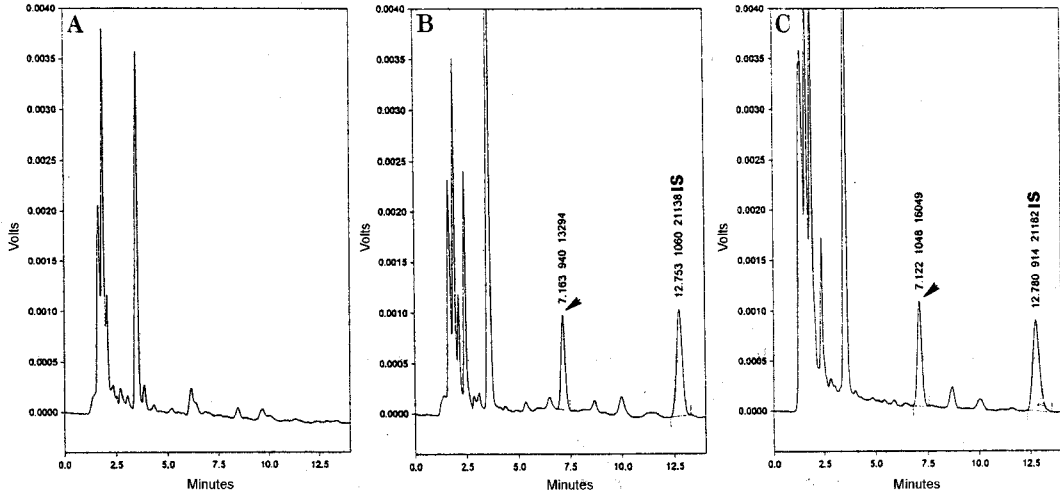


Figure 2—Chromatograms of (A) blank human serum, (B) blank human serum spiked with fluconazole (2 µg/ml) and internal standard (IS, phenacetine 167 ng/ml) and (C) serum sample at 3 hr after oral administration of 150 mg fluconazole capsules. ✓ = fluconazole peak.

은 차이가 없는 것으로 판단되었다(Figure 1).

혈청 중 플루코나졸 정량

건강 성인의 대조혈청과 대조혈청에 내부표준물질인 페나세틴과 플루코나졸을 함께 가한 것 및 플루코나졸 캡셀제 투여 후 3시간째의 혈청을 본 시험방법에 따라 HPLC로 분석하여 얻은 크로마토그램을 Figure 2에 나타내었다. 플루코나졸 피이크의 출현시간은 약 7.0분, 내부표준물질 피이크의 출현시간은 약 12.5분이었으며 각 물질의 분리상태는 양호하였다. 신호대 잡음비(S/N ratio)를 5이상으로 하고 일내 및 일간 변동계수의 크기를 20% 미만으로 하였을 때의 정량한계(LOQ, limit of quantitation)는 약 0.1 µg/ml이었으며, 수용액 중 약물을 추출한 것의 평균 피이크 면적에 대한 추출 시료 중 약물의 피이크 면적비로부터 구한 추출회수율(%)은 103.11±3.74이었다. 혈청 시료로부터 구한 플루코나졸의 검량선은 피이크 면적비(y)=0.2890×플루코나졸 농도(µg/ml, x)+0.0101(r=0.9999, p<0.01)로 0.1~10 µg/ml 범위에서 양호한 직선성을 나타내었다. 또한, 이 농도범위에 있어서 플루코나졸의 일내 및 일간 변동계수(C.V.)는 모두 15% 이하로 나타났고(Table I), 0.2, 1 및 5 µg/ml의 농도에서 5회 반복 측정하여 얻은 표준편차(% deviation)도 모두 ±15% 이내로 나타났다. 이로부터 혈청 중 플루코나졸에 대한 상기 HPLC 분석법은 인체에 대한 생체 이용률 시험에 이용될 수 있는 충분한 감도와 정확성 및 정밀성을 갖고 있음을 알 수 있었다.

혈청 중 플루코나졸 농도 추이

시험약과 대조약으로 “플루코나 캡셀”과 “디푸루칸 캡셀”을 각각 3캡셀씩 지원자 20명에게 경구 투여한 후 일정 시

Table I—Reproducibility Data for the HPLC Analysis of Fluconazole in Human Serum

Concentration (µg/ml)	Intra-day C.V.(%) (n=5)	Inter-day C.V.(%) (n=5)
0.1	8.86	8.48
0.2	9.00	5.44
0.5	7.50	7.08
1	6.16	5.61
2	5.45	4.40
5	4.25	4.98
10	3.54	1.92

C.V.=100×S.D./mean.

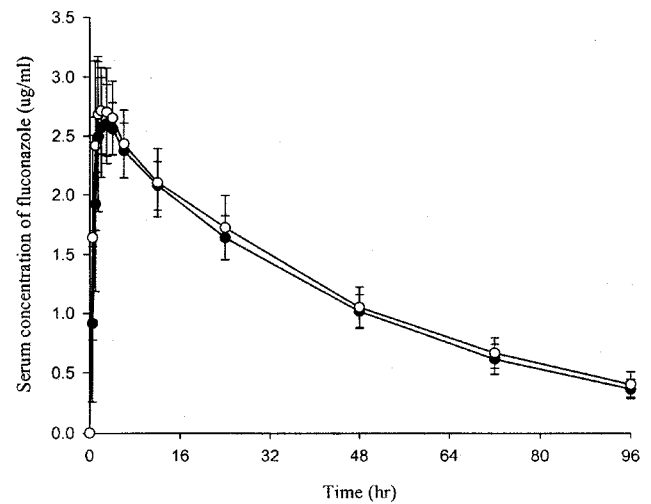


Figure 3—Mean (±S.D., n=20) serum concentration-time curves of fluconazole following oral administration of Diflucan capsules (●) and Flucona capsules (○) at the fluconazole dose of 150 mg.

간마다 채혈하여 얻은 각 제제의 전체 피험자에 대한 혈청 중 플루코나졸 평균농도를 Figure 3에 나타내었다. 또한, 각

Table II—Bioavailability Parameters Values in Normal and Logarithmic Scales for Each Volunteer Obtained after Oral Administration of Diflucan and Flucona capsules at the Fluconazole Dose of 150 mg

Volunteer	Diflucan Capsule					Flucona Capsule				
	AUC _t (µg · hr/ml)	Ln AUC _t	C _{max} (µg/ml)	Ln C _{max}	T _{max} (hr)	AUC _t (µg · hr/ml)	Ln AUC _t	C _{max} (µg/ml)	Ln C _{max}	T _{max} (hr)
X-1	101.09	4.62	2.36	0.86	4.00	112.17	4.72	2.34	0.85	2.00
X-2	107.75	4.68	2.68	0.99	3.00	101.45	4.62	2.57	0.94	4.00
X-3	105.62	4.66	2.92	1.07	1.50	119.66	4.78	4.19	1.43	0.50
X-4	115.71	4.75	3.17	1.15	2.00	115.06	4.75	3.19	1.16	1.00
X-5	115.18	4.75	3.01	1.10	3.00	124.83	4.83	2.86	1.05	3.00
X-6	98.90	4.59	2.37	0.86	3.00	94.57	4.55	2.26	0.82	4.00
X-7	102.74	4.63	3.45	1.24	1.50	97.68	4.58	2.93	1.08	1.50
X-8	117.34	4.77	3.59	1.28	1.50	107.28	4.68	2.49	0.91	3.00
X-9	135.86	4.91	3.25	1.18	2.00	124.76	4.83	3.19	1.16	1.00
X-10	109.02	4.69	2.50	0.92	3.00	99.52	4.60	2.26	0.82	4.00
Y-1	110.30	4.70	3.36	1.21	1.00	112.42	4.72	3.46	1.24	1.50
Y-2	86.90	4.46	2.51	0.92	4.00	99.58	4.60	2.92	1.07	1.00
Y-3	102.68	4.63	2.28	0.82	4.00	111.06	4.71	2.60	0.96	3.00
Y-4	115.95	4.75	2.30	0.83	4.00	120.24	4.79	3.23	1.17	1.00
Y-5	130.91	4.87	3.07	1.12	3.00	134.28	4.90	3.27	1.18	3.00
Y-6	115.65	4.75	2.57	0.94	4.00	146.38	4.99	3.26	1.18	1.50
Y-7	102.77	4.63	2.48	0.91	1.50	107.89	4.68	2.89	1.06	2.00
Y-8	112.48	4.72	2.37	0.86	3.00	129.43	4.86	2.98	1.09	4.00
Y-9	125.90	4.84	3.50	1.25	1.50	149.17	5.01	3.31	1.20	3.00
Y-10	133.99	4.90	2.80	1.03	4.00	150.85	5.02	3.56	1.27	3.00
Mean	112.34	4.72	2.83	1.03	2.73	117.91	4.76	2.99	1.08	2.35
(S.D.)	12.42	0.11	0.44	0.15	1.07	17.18	0.14	0.49	0.16	1.18

Table III—Statistical Results of Bioequivalence Evaluation between Two Fluconazole Capsules[#]

	Parameters		
	AUC _t	C _{max}	T _{max}
Difference	4.96%	5.65%	-13.76%
F _G ^{a)}	0.1428	0.6976	0.5758
Test/Reference point estimate	0.0445	0.0544	-0.3750
Confidence interval ^{b)}	log1.01 ≤ δ ≤ log1.08	log1.00 ≤ δ ≤ log1.12	-34.25 ≤ δ ≤ 6.73

[#]The AUC_t and C_{max} values were calculated on the basis of ln-transformed data, and the T_{max} values on the basis of untransformed data.

^{a)}α=0.05, F(1, 18)=4.414, ^{b)}α=0.05.

피험자에 대해 대조약과 시험약을 투여하여 얻은 혈청 중 약
물농도-시간곡선으로부터 산출한 약물속도론적 파라미터
(AUC_t, C_{max} 및 T_{max})를 Table II에 나타내었다. 대조약인
“디푸루칸 캡셀”의 평균 AUC_t(µg · hr/ml)는 112.34±12.42,
시험약인 “플루코나 캡셀”은 117.91±17.18로 대조약에 대한
평균치 차가 4.96%이었고, C_{max}(µg/ml)는 2.83±0.44와 2.99
±0.49로 5.65%의 차이를 보였으며 T_{max}(hr)는 2.73±1.07과
2.35±1.18으로 -13.76%의 차이를 나타내 대조약에 대한 시
험약의 평균치 차이는 대조약의 ±20% 이내 이어야 한다는
생물학적 동등성 평가를 위한 전제 조건을 만족하였으므로
이하 분산분석을 행하였다.

평가항목에 대한 통계학적 고찰

각 시기에 있어서 각 피험자의 AUC_t, C_{max} 및 T_{max} 값에

대한 분산분석 결과를 Table III에 나타내었다.

먼저 유의수준 α가 0.05일 때 T_{max}와 로그변환한 AUC_t
및 C_{max}값에 대한 F비(F_G)가 F분석표의 한계값인 F(1,18)=
4.414 보다 모두 작게 나타나 교차시험이 제대로 이루어졌
음을 확인할 수 있었다.

로그변환한 평균치 차의 AUC_t 및 C_{max}에 대한 90% 신
뢰한계는 log(1.01)~log(1.08) 및 log(1.00)~log(1.12)로 나타
나 log(0.8)에서 log(1.25)이어야 한다는 생물학적 동등성 시
험기준을 만족하였다. 한편, 참고값인 T_{max} 평균치 차의
90% 신뢰한계는 -34.25%~6.73%로서 ±20% 이내이어야 한
다는 조건을 만족시키지는 못하였지만 플루코나졸이 응급시
나 신속한 효과를 얻기 위해 투여하는 제제가 아니므로 생
물학적 동등성 검정시 단지 참고값으로만 사용하였다.

이상의 시험결과를 종합해 보면 시험약인 “플루코나 캡

셀”은 대조약인 “디푸루칸 캡셀”에 대하여 생물학적 동등성 시험의 판단기준인 2항목(AUC_t 및 C_{max})에서 모두 동등한 것으로 나타나 두 제제는 생물학적으로 동등하다고 사료되었다.

결 론

고려제약 주식회사에서 발매하고자 하는 플루코나졸 제제인 “플루코나 캡셀”이 기존의 플루코나졸 제제인 한국화이자 제약 주식회사의 플루코나졸 제제인 “디푸루칸 캡셀”과 그 생체이용률에 있어서 통계학적으로 동등하다는 것을 입증하기 위해서 식품의약품안전청이 고시한 생물학적 동등성 시험기준²⁾에 따라 건강한 성인 남자(만 19~28세) 20명을 대상으로 2기 2제 라틴 방격법에 따라 시험하여 얻은 플루코나졸의 T_{max} 와 로그변환한 AUC_t 및 C_{max} 에 대하여 통계검정과 분산분석을 행하였다. 또한 대한약전 제 7개정 용출시험법 중 제 2법(패들법)에 따라 비교용출시험을 행하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 대조약인 “디푸루칸 캡셀”과 시험약인 “플루코나 캡셀”에 대하여 대한약전 VII에 수재된 제 2법(패들법)에 따라 용출시험한 결과 0.1 mol/L 염산 용출액에서 10분 이내에 대조약과 시험약 모두 90% 이상의 용출률을 나타내었고, 그 용출양상도 유사하였다.

2. 대조약인 “디푸루칸 캡셀”의 평균 $AUC_t(\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL})$ 는 112.34 ± 12.42 , 시험약인 “플루코나 캡셀”은 117.91 ± 17.18 으로 대조약에 대한 평균치 차가 4.96%이었고, $C_{max}(\mu\text{g}/\text{mL})$ 는 2.83 ± 0.44 와 2.99 ± 0.49 로 5.65%의 차이를 보였으며 $T_{max}(\text{hr})$ 는 2.73 ± 1.07 과 2.35 ± 1.18 으로 -13.76%의 차이를 나타내 대조약에 대한 시험약의 평균치 차이는 대조약의 $\pm 20\%$ 이내 이어야 한다는 생물학적 동등성 평가를 위한 전제 조건을 만족하였다.

3. “디푸루칸 캡셀”에 대한 “플루코나 캡셀”의 분산분석 결과, 로그변환한 AUC_t 및 C_{max} 에 대해 유의수준 $\alpha=0.05$ 에서 균간 순서효과는 나타나지 않았으며, 90% 신뢰한계는 각

각 $\log(1.01) \sim \log(1.08)$ 및 $\log(1.00) \sim \log(1.12)$ 로 나타나 $\log(0.8) \sim \log(1.25)$ 이어야 하는 생물학적 동등성 시험기준을 만족하였다. 한편, $T_{max}(\text{hr})$ 에 대한 90% 신뢰한계($\delta, \%$)는 $-34.25\% \leq \delta \leq 6.73\%$ 로 $\pm 20\%$ 이내이어야 하는 조건을 만족시키지는 못하였지만 플루코나졸이 응급시나 신속한 효과를 얻기 위해 부여하는 제제가 아니므로 생물학적동등성 검증시 단지 참고값으로만 사용하였다.

이상의 시험결과를 종합해 보면 시험약인 “플루코나 캡셀”은 대조약인 “디푸루칸 캡셀”에 대하여 생물학적 동등성 시험의 판단기준인 2항목(AUC_t 및 C_{max})에서 모두 동등한 것으로 나타나 두 제제는 생물학적으로 동등하다고 사료되었다.

감사의 말씀

본 연구는 고려제약 주식회사의 지원을 받아 전남대학교 약학대학 부속 생물학적동등성 및 가고시험연구소에서 수행되었으며, 이에 감사드립니다.

문 헌

- 1) M. Manrot, N. Rojanasthien, B. Kumsom and S. Teekachunhatean, Pharmacokinetics and bioequivalence testing of generic fluconazole preparations in healthy Thai volunteers, *Int. J. Clin. Pharmacol. Therap.*, **38**(7), 355-359 (2000).
- 2) 식품의약품안전청 고시 제 2002-60호, 생물학적동등성 시험 기준 (2002. 11. 22).
- 3) 식품의약품안전청 고시 제 2001-75호, 의약품 임상시험 관리기준 (2000. 12. 21).
- 4) C.H.A. Koks, H. Rosing, P.L. Meenhorst, A. Bult, J.H. Beijnen, High-performance liquid chromatographic determination of the antifungal drug fluconazole in plasma and saliva of human immunodeficiency virus-infected patients, *J. Chromatogr. B*, **663**, 345-351 (1995).
- 5) Statistical Solutions Ltd., *Equiv Test*[®] 1.0, U.K. (1998).