

유사인자를 사용하여 용출양상 유사성을 비교하는 방법에 대한 고찰

조미현 · 김정호 · 이현태 · 사흥기[†]

대구가톨릭대학교 약학대학

(2003년 5월 21일 접수 · 2003년 8월 18일 승인)

Understanding of F_2 Metrics Used to Evaluate Similarity of Dissolution Profiles

Mihyun Cho, Jeongho Kim, Hyeontae Lee and Hongkee Sah[†]

College of Pharmacy, Catholic University of Daegu, Kyongsan City, Kyoungbuk 712-702, Korea

(Received May 21, 2003 · Accepted August 18, 2003)

ABSTRACT—Dissolution profile comparisons can be done by virtue of the similarity factor (f_2). It is a logarithmic reciprocal square root transformation of the sum of squared error of % dissolution differences between two profiles at several time points. It gives information on the degree of similarity between the two profiles: An f_2 value between 50 and 100 suggests the similarity/equivalence of the two dissolution curves being compared. The objective of this report was to provide a careful examination on the f_2 metrics in detail. It was shown that f_2 values exceeded 50, when relative differences in % dissolved between two products were less than 15% at all time points. The similarity factor value was also found to be greater than 50, in cases when absolute % dissolution differences were below 10% at all time points. Interestingly, the f_2 value was changed by the number of the time points selected for calculation. In particular, f_2 tended to have higher values, when the f_2 metrics used a large number of time points in which % dissolved reached plateau. Finally, since the similarity factor was a sample statistics, it was impossible to infer type I/II errors and sampling error. Despite certain limitations inherited in the f_2 metrics, it was easy and convenient to evaluate how similar the two dissolution profiles were.

Key words—Similarity factor (f_2), Dissolution profiles, Comparison, Guidance

제품 개발 시 용출시험은 약품의 생체이용률에 영향을 끼치는 포물레이션 인자를 규명하는데 도움을 줄 뿐만 아니라 중요한 생산 공정의 발리데이션에도 유용하게 활용되어진다.¹⁾ 또한 완제품의 배취-배취간의 균일성 및 재현성 확인을 위한 일상적인 품질관리 시험에 속한다. 특정한 경우, 예를 들면 BCS 제 1군에 속하는 약물을 포함하는 속방성 제제의 경우, 용출시험이 생체내 생물학적동등성시험을 대신할 수 있다.^{2,3)} 모든 경우 생산배취의 용출양상은 제품개발 시 임상시험에 사용된 바이오배취의 용출양상과 반드시 유사하여야 한다. 제네릭의약품허가 신청(Abbreviated New Drug Application, ANDA) 때에도 대조약과 시험약 용출의 동등성을 증명하는 데이터를 제출하여야 한다. 제품 허가 후 조성, 생산지, 생산공정 및 사용기기 또는 생산배취 크기와 관련된 변경사항이 발생하였을 때에도, 변경 정도에 따라, 용출시험을 통하여 변경전후 제품 동등성을 입증하여야 한다.^{4,5)} 그렇다면, 여기에서 대조군과 시험군의 용출시험 결과를 어떻게 비교, 판단하여야 하는가에 대한 질문이

나오게 된다.

대조약과 시험약의 용출양상의 동등성 여부는 크게 두 가지 방식을 통하여 비교할 수 있다. 첫째로는, 선택한 몇몇 시점에서 대조약과 시험약의 용출율을 각각 관측하여 용출율 차이 %를 산출하여 두 제제의 유사성을 비교하는 방법을 들 수 있다.^{6,7)} 두 번째로는 전체 용출패턴/용출곡선의 유사성을 모델 의존적 또는 비의존적 방법으로 비교하는 것이다. 전체 용출패턴/용출곡선의 유사성을 비교하는 모델 의존적 방법으로서 직선, quadratic, logistic, probit, Weibull, Higuchi 또는 Makoid와 Banaker 등의 수학 모델을 사용하여 용출곡선을 설명하는 양식을 들 수 있다.⁸⁻¹¹⁾ 모델 비의존적 방식으로는 차이인자(dissimilarity factor, f_1), 유사인자(similarity factor, f_2), 새로운 유사인자(Sd), Rescigno지표(ξ_1, ξ_2) 그리고 multivariate confidence region 방법 등을 들 수 있다.¹²⁻²¹⁾ 이들 중 미국, 캐나다, 일본, 그리고 유럽을 포함하여 전세계적으로 통용되며 가장 널리 사용되는 것은 유사인자(f_2)를 사용하여 용출양상의 유사성을 판단하는 방법이다. 본문에서는 f_2 metrics의 기본 원리, f_2 수치의 의미 그리고 f_2 metrics를 사용할 때 고려하여야 할 사항들에 대하여 전반적으로 고찰하고자 한다.

[†]본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로
Tel : 053)850-3612, E-mail : hsah@cu.ac.kr

본 론

f₂ 산출 방법 및 수치의 의미

유사인자 f₂는 아래의 공식을 통하여 산출할 수 있다.

$$f_2 = 50 \log \left(\frac{100}{\sqrt{1 + \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (R_i - T_i)^2}} \right) \quad (1)$$

식 (1)에서 n은 용출율(Q)을 측정된 시점 수, R_i는 시점에서 관측한 대조약 검체 12개의 평균용출율 %, 그리고 T_i는 시점 i에서 관측한 시험약 검체 12개의 평균용출율 %를 나타낸다. f₂는 대조약과 시험약 사이의 용출율 차이의 제곱을 합쳐 산출하므로, squared error 합의 루트 역수를 로그 변형한 것으로 생각할 수 있다. f₂의 수치가 100에 가까울수록, 두 제제의 용출양상은 더욱 더 동일하다고 말할 수 있다. 이를 위한 해석으로 식 (1)을 다시 한번 살펴보기로 한다. 각 용출시점에서 대조약 용출율과 시험약 용출율이 동일하다면 $\sum (R_i - T_i)^2$ 는 0이 되고, 그러면서 f₂는 50(log100)이 되어 100이 된다. 그러므로 모든 시점에서의 용출율이 완전히 동일한 경우, f₂는 100이 됨을 알 수 있다. 현실적으로 한 회사가 생산하는 동일한 제품들을 대상으로 한 실험에서도 f₂ 수치가 100이 되는 경우는 거의 존재하지 않는다. 왜냐하면 미미한 정도일지라도 배취와 배취간 또는 롯트와 롯트간에 편차(variation)가 항상 존재하기 때문이다. 이와는 전혀 반대인 경우로서 용출율 절대차이가 100%인 경우를 상정하여 볼 수 있다. 예를 들면, 용출개시 후 최초 1시점에서 대조약과 시험약의 용출율이 각각 100%, 0%인 경우(또는 시험약과 대조약이 용출율이 각각 100%, 0%인 경우)의 f₂는 다음과 같다:

$$f_2 = 50 \log \frac{100}{\sqrt{1 + \frac{1}{1}(100-0)^2}} = -0.00109 \approx 0 \quad (2)$$

용출개시 후 최초 2시점 동안 대조약 용출율은 각각 100%로 관측되고 시험약 용출율은 각각 0으로 관측되는 경우(또는 최초 2시점 동안 시험약 용출율이 각각 100%로 관측되고 대조약의 용출율은 각각 0으로 관측되는 경우) 역시 f₂는 0이 된다:

$$f_2 = 50 \log \frac{100}{\sqrt{1 + \frac{1}{2}\{(100-0)^2 + (100-0)^2\}}} = -0.00109 \approx 0 \quad (3)$$

발생 가능한 대조약과 시험약 용출율의 최대 절대차이는 100%이며, 이러한 경우 식 (2)와 (3)에서 나타난 바와 같이 f₂는 0의 수치를 지닌다. 그러므로 현실적인 어떤 상황에서라도 f₂ 수치는 0과 100 사이에 존재함을 알 수 있다. 일반적으로, 유사인자가 50에서 100 사이의 수치를 지니면 두 용출양상은 유사한 것으로 간주한다.

실제로 f₂ 수치로서 대조약과 시험약의 용출양상의 동등성을 판단하는 것과 관련된 사항들을 아래에서 소개한다. Table I은 다섯 시점에서 대조약과 여러 시험약의 평균용출율 %를 측정된 결과를 나타내고 있는데, 시험약 용출율이 대조약 용출율보다 5에서 35% 증가한 경우이다. 대조약과 각 시험약에 대한 f₂는 엑셀과 같은 spreadsheet 프로그램을 통하여 손쉽게 구할 수 있다. 예를 들어, 대조약의 용출율 보다 상대적으로 5% 증가된, 즉 105%의 용출율을 지니는 시험약 1과 대조약을 대상으로 한 f₂ 계산은 아래와 같다:

$$f_2 = 50 \log \frac{100}{\sqrt{1 + \frac{1}{5}\{(15-15.75)^2 + (30-31.5)^2 + (50-52.5)^2 + (80-84)^2 + (100-105)^2\}}} = 74 \quad (4)$$

이때 f₂ 수치는 50 보다 큰 74이므로 대조약과 시험약 1의 용출양상은 유사한 것으로 판명한다. Table II는 다섯 시

Table I—Changes in % Dissolved of One Reference and Seven Test Batches as a Function of Time[#]

시간	대조약	시험약 1 (+ 5%)	시험약 2 (+ 10%)	시험약 3 (+ 15%)	시험약 4 (+ 20%)	시험약 5 (+ 25%)	시험약 6 (+ 30%)	시험약 7 (+ 35%)
1	15	15.8	16.5	17.3	18	18.8	19.5	20.3
2	30	31.5	33	34.5	36	37.5	39	40.5
4	50	52.5	55	57.5	60	62.5	65	67.5
8	80	84	88	92	96	100	104	108
12	100	105	110	115	120	125	130	135

[#]Each value means the average of 12 determinations. Parenthesis means % relative difference in dissolution between reference and test batches, which is 100×(R_i-T_i)/R_i.

Table II—Changes in % Dissolved of One Reference and Seven Test Batches as a Function of Time[#]

시간	대조약	시험약 8 (-5%)	시험약 9 (-10%)	시험약 10 (-15%)	시험약 11 (-20%)	시험약 12 (-25%)	시험약 13 (-30%)	시험약 14 (-35%)
1	15	14.3	13.5	12.8	12	11.3	10.5	9.8
2	30	28.5	27	25.5	24	22.5	21	19.5
4	50	47.5	45	42.5	40	37.5	35	32.5
8	80	76	72	68	64	60	56	52
12	100	95	90	85	80	75	70	65

[#]Each value means the average of 12 determinations. Parenthesis means % relative difference in dissolution between reference and test batches, which is $100 \times (R_i - T_i) / R_i$.

점에서 대조약과 여러 시험약의 평균용출을 %를 측정 한 결과를 나타내고 있는데, 시험약 용출율이 대조약 용출율보다 5에서 35% 감소한 경우이다. 앞서 언급한 바와 같이, 대조약의 용출을 보다 5% 감소된, 즉 95%의 용출율을 지니는 시험약 8과 대조약을 대상으로 하였을 때, f_2 는 아래와 같이 계산할 수 있다:

$$f_2 = \frac{50 \log \frac{100}{1 + \frac{1}{5} \{ (15 - 14.3)^2 + (30 - 28.5)^2 + (50 - 47.5)^2 + (80 - 76)^2 + (100 - 95)^2 \}}}{50} = 74 \quad (5)$$

이 경우 역시 f_2 수치는 50 보다 큰 74이므로 대조약과 시험약 8의 용출양상은 유사한 것으로 판명한다. 특이한 사항은 대조약과 (+) 5% 용출율을 보여주는 시험약 1을 사용해 산출한 f_2 수치와 대조약과 (-) 5% 용출율을 보여주는 시험약 8을 사용해 산출한 f_2 수치는 동일하다는 사실이다. 즉, 시험약 용출곡선이 대조약 용출곡선보다 위 또는 아래에 있는지, 그 절대차이가 같으면, 동일한 f_2 수치를 가진다는 것을 보여준다. 식 (1)의 분자를 자세히 살펴보면 이러한 사실을 쉽게 이해할 수 있다.

Table III은 대조약과 시험약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 그리고 14 사이의 f_2 수치를 계산한 결과를 나타낸다. 대조약 용출율에 비하여 시험약의 상대 용출율 차이가 각 시점에서 $\pm 15\%$ 차이 미만이면 두 제제의 용출양상은 유사성을 지닌다고 결론지을 수 있다. 그리고, Figure 1에서 보듯이 대조약과 시험약 사이의 상대 용출율 차이가 크면 클수록, f_2 수치는 기하급수적으로 감소됨을 알 수 있다. 앞서 서론에서 f_2 metrics는 모델 비의존적 성상을 지니고 있다고 언급하였다. Figure 2(A)는 용출속도가 처음에는 기하급수적으로 증가하다 정점 (aymptote)을 향하면서 점차 감소하는 일반적인 용출양상

Table III—Comparisons of Dissolution Profile Similarity between one Reference and Various Test Batches

비교대상	상대용출차이 ^a	f_2	
대조약, 시험약 1 또는 8	$\pm 5\%$	74.0	유사함
대조약, 시험약 2 또는 9	$\pm 10\%$	59.7	유사함
대조약, 시험약 3 또는 10	$\pm 15\%$	51.0	유사함
대조약, 시험약 4 또는 11	$\pm 20\%$	44.8	유사하지 않음
대조약, 시험약 5 또는 12	$\pm 25\%$	40.0	유사하지 않음
대조약, 시험약 6 또는 13	$\pm 30\%$	36.1	유사하지 않음
대조약, 시험약 7 또는 14	$\pm 35\%$	32.7	유사하지 않음

^a $100 \times (R_i - T_i) / R_i$.

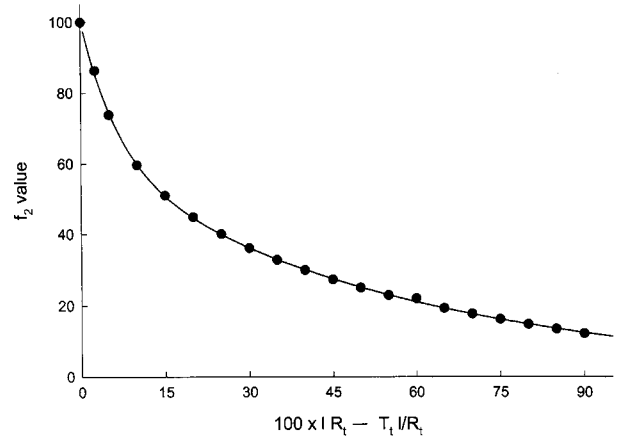


Figure 1—Relationship between f_2 value and % relative difference in dissolution. Increases in % relative difference in dissolution cause f_2 value to decline exponentially.

을 나타낸다. 반면, Figure 2(B)는 시간에 따른 용출율 변화가 시그모이드 S자형을 따르는 경우를 대변하고 있다. 용출양상이, 이렇듯 다름에도 불구하고, 각 용출시점에서의 대조약과 시험약의 상대용출율 차이가 $\pm 15\%$ 미만이면, 양자 모두의 f_2 수치는 동일한 50을 보여준다. 이러한 결과는 곧 f_2 metrics가 수학적 모델에 영향을 받지 않음을 확인시켜 준다.

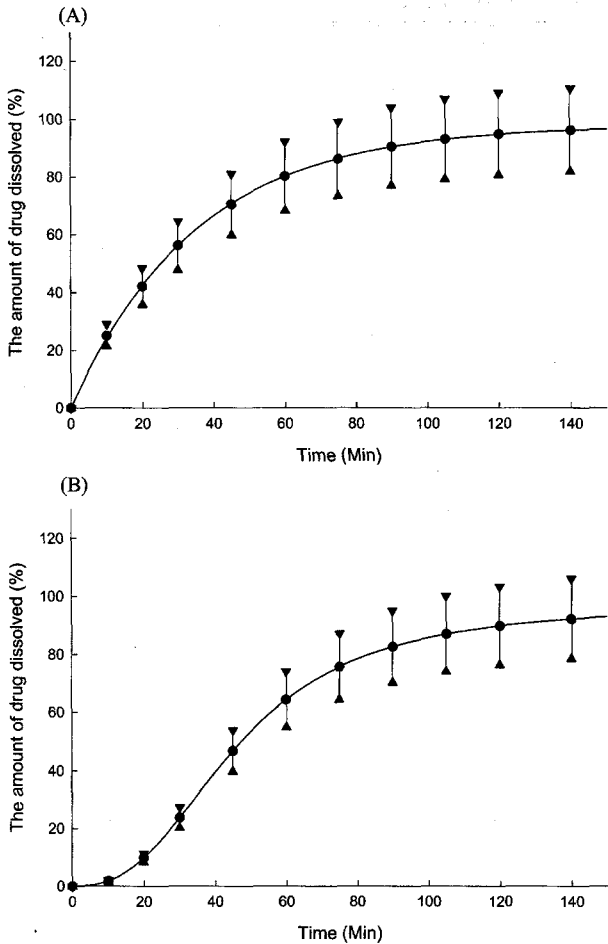


Figure 2—Two typical dissolution profiles: (A) an exponential rise to asymptote, and (B) a sigmoidal rise to plateau. When a relative difference in dissolution between reference and test batches are 15%, f_2 value is 50 for both cases. This means that the f_2 metrics is model-independent.

대조약과 시험약의 절대 평균용출율 차이가 f_2 수치에 미치는 영향

여태까지 행해진 토의에서 대조약과 시험약의 용출율 차이는 대조약을 기준으로 한 시험약의 상대차이 % $\{100 \times (|R_t - T_t| / R_t)\}$ 를 기준으로 삼았다. 예를 들어 대조약 용출율이 80%이고 시험약 용출율이 70%인 경우, 대조약을 기준으로 한 % 상대용출율 차이는 12.5%이다. 국내관련고시에서 표시되어져 있는 대조약과 시험약의 용출율 차이는, 대조약을 기준으로 한 % 상대차이가 아니라, 대조약과 시험약 용출율의 절대차이 %를 의미하고 있다(% 절대용출율 차이 = $|R_t - T_t|$). 즉 상기의 경우 % 절대차이는 10%이다. 그러므로 이후의 토론에서는 % 절대용출율 차이를 기준으로 삼고자 한다. 이를 위하여 식 (1)을 가지고 두 제제간의 절대용출율 차이에 따라 f_2 수치가 어떻게 변하는지를 살펴보기로 하자. 예를 들어, 대조약과 시험약 용출율의 절대차이가 10%일 때

f_2 는 다음과 같이 계산된다:

$$f_2 = 50 \log \left(\frac{100}{\sqrt{1 + \frac{1}{n} \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2}} \right) = 50 \log \left(\frac{100}{\sqrt{1 + \frac{1}{n} \sum_{t=1}^n (10)^2}} \right) \quad (6)$$

$$f_2 = 20 \log \left(\frac{100}{\sqrt{1 + \frac{1}{1} (100)}} \right) = 50 \quad (7)$$

$$f_2 = 20 \log \left(\frac{100}{\sqrt{1 + \frac{1}{2} (100 + 100)}} \right) = 50 \quad (8)$$

$$f_2 = 20 \log \left(\frac{100}{\sqrt{1 + \frac{1}{3} (100 + 100 + 100)}} \right) = 50 \quad (9)$$

식 (7)은 한 시점에서, 식 (8)은 두 시점에서, 그리고 식 (9)는 세 시점에서 용출율 결과를 관찰하였을 때 각 시점에서 대조약과 시험약 평균용출율의 절대차이가 10%인 경우 f_2 를 계산한 것이다. 결과를 볼 때 각 시점에서 두 제제간의 절대용출율 차이가 10% 이내에 들면 그들의 용출양상은 유사한 것으로 결론지어진다. 오랜 동안 축적된 경험과 데이터 베이스에 따르면, 각 시점에서의 용출율 차이가 10%이면 두 제제간에 생물학적동등성이 보장되는 경우가 많았다. 이러한 정보 토대 하에서, 두 제제간에 절대용출율 차이가 10% 미만이면 f_2 는 50 이상이 되므로, f_2 수치가 50 이상이 되면 두 제제간의 용출양상에는 유사성이 있는 것으로 결론지은 것이다. Figure 3은 대조약과 시험약의 용출율 절대차이에

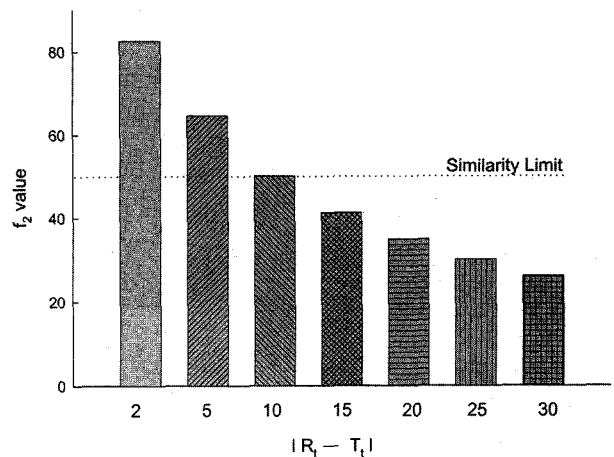


Figure 3—Effect of % absolute difference in dissolution upon f_2 value. As long as an absolute difference in dissolution is less than 10%, f_2 value tends to be greater than 50.

따른 f_2 수치의 변화를 보여주고 있다.

f_2 metrics 방법 vs. 용출시점에서의 용출율 차이 비교 방법

앞에서 서술한 f_2 에 대한 기본 지식을 바탕으로 국내 관련 고시 규정을 살펴보자. 서방성제제의 용출양상 유사성 판단 기준과 관련하여 국내 관련고시는 “대조약의 평균용출율이 30, 50 및 80% 부근인 적당한 시점(3 시점)을 선택하여 두 제제간의 평균용출율 차이를 비교할 때, 시험약의 평균용출율이 대조약 평균용출율의 차이가 10% 이내일 경우, 두 제제의 용출은 유사하다고 판단한다. 다만, 대조약의 평균용출율이 규정된 시간내에 80% 미만인 경우에는 최종 시점에서 비교하여야 한다.”라고 명시하고 있다.⁶⁾ 마찬가지로, 유사한 규정이 일본국립식품위생연구소가 1997년 12월 22일 공표한 일반제네릭의약품의 생물학적동등성시험에 대한 지침서에 나타나 있다. 그 지침서에 명시된 경구용 서방성제제의 용출시험 중 용출양상의 유사성 적합여부를 판단하는 기준은 다음과 같다; “대조약의 평균용출율이 30, 50 및 80% 정도 되는 3시점을 택한다. 이 3시점에서 시험약의 평균용출율과의 % 절대 차이가 10% 미만이면 두 제제의 용출양상은 유사한 것으로 판명한다.”⁷⁾ 그렇다면 그러한 규정을 바탕으로 용출양상의 유사성을 판단하는 것과, f_2 를 사용하여 용출양상의 유사성을 판단하는 방법 사이에 어떠한 차이가 존재하는지를 아래의 경우를 예로 하여 비교하여 보자. Table IV에는 그러한 상황을 시뮬레이션할 수 있는 대조약과 시험약 용출 결과가 나타나 있다. 대조약과 시험약 1을 대상으로 계산한 f_2 수치는 49.9(≒50)이며, 대조약과 시험약 2를 대상으로 계산한 f_2 수치 역시 동일한 49.9(≒50)을 나타낸다. 그러므로 이들의 용출양상은 유사한 것으로 판명할 수 있다. 이와 유사한 결론이 Figure 3에서도 나타나 있다. 다시 요약하여 말하면, 여러 시점 각각에서 관측한 대조약과 시험약의 절대평균용출율 차이가 10% 미만이면 f_2 수치는 50 이상이 되어 두 제제의 용출양상은 유사한 것으로 판정되어진다.

f_2 metrics의 한계

(a) 용출시험을 통하여 의약품의 품질 적합성을 판단할 때

Table IV—Dissolution Profiles of One Reference and Two Test Batches[#]

	시점 1	시점 2	시점 3
대조약 용출율 %	30	50	80
시험약 1 용출율 %	20	40	70
시험약 2 용출율 %	40	60	90

[#]During dissolution studies % dissolved was measured at three time points for each batch.

사용하는 첫 단계 검체의 수는 많은 경우 6개를 사용한다. 이러한 맥락에서 f_2 metrics 계산 시, 12개 대신 6개의 검체를 사용하여도 무방할 것이라는 선입감을 가질 수 있다. 이러한 의문에 대한 답변은 f_2 metrics가 가지는 단점을 고려함으로써 이루어 질 수 있다. f_2 산출은 12개의 검체를 사용하여 얻은 평균용출율에 의존하지만, 대조약 또는 시험약 배취 자체에 내재된 용출차이는 전혀 고려하지 않고 있다. 그러므로 선택한 12개의 검체가 생산된 배취/롯트 전체(population)를 진정으로 대변하는가에 대한 의구심이 내재하고 있는 것이다(f_2 metrics 자체 식은 type I 그리고 type II error에 대한 그 어떤 정보를 지니고 있지 않다). 만약 검체의 수를 12개에서 6개로 줄이는 경우에는 방금 언급한 의문심이 더욱더 심화될 것이다. 그러므로 6개의 검체보다는 12개의 검체를 사용하는 것이 바람직하다는 사실을 쉽게 알 수 있다. 또한 이러한 이유로 말미암아 용출율 변이가 큰 배취의 경우 f_2 를 사용한 용출양상의 비교는 금지되어져 있는데, 실제로 배취내 용출율 상대표준편차가 15% 미만인 경우만 f_2 metrics를 사용한다. 배취내 용출율 상대표준편차가 15% 이상인 경우에는 multivariate confidence region 통계프로그램을 사용토록 미국 식품의약품안전청에서는 권고하고 있다.²⁰⁾

(b) f_2 metrics의 계산은, 서두에서 언급하였듯이, 두 제제간의 평균용출율 차이를 기본으로 한다. 용출시험 개시 후 종결 시점에 다가설수록, 약물이 거의 다 용출되어 평균용출율이 일정해진다. 이런 시점에 도달하였을 때에는 두 제제간의 평균용출율 차이는, 초기 시점들에서 관측한 경우보다, 상대적으로 적게 된다. 그러므로 정점(asymptote) 부근의 용출율 결과를 많이 포함하여 f_2 를 계산하면 할수록, f_2 수치는 증가하는 추세를 보여준다. 이러한 측면을 이해하기 위해 용출시험 개시 후 10시점에서 측정된 대조약과 시험약의 평균용출율 결과를 보여주는 Table V를 살펴보기로 하자. 용출

Table V—Dissolution Profiles of One Reference and One Test Batches

시간 (분)	각 시점에서의 용출율 (Q, %)	
	대조약 배취	시험약 배취
10	25.0	14.1
20	42.1	30.4
30	56.2	43.5
45	70.4	61.3
60	80.2	70.4
75	86.2	75.5
90	90.5	85.6
105	93.1	91.6
120	94.9	93.9
140	95.1	96.3

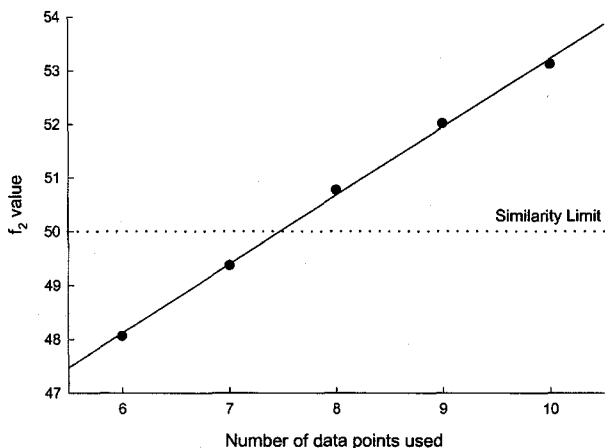


Figure 4—Dependence of f_2 value upon the number of time points used for calculation. If more time points in which % dissolved reached asymptote are used for calculation, f_2 value becomes bigger. This may lead to an erroneous judgement in deciding equivalence/similarity.

개시 후 75분까지 관측된 대조약과 시험약의 용출율 결과(각각 6 data points)를 바탕으로 하였을 때 측정되는 f_2 수치는 48.1이다. 그러므로 대조약과 시험약의 용출양상은 유사하지 않는 것으로 판정된다. 하지만 용출시점을 90, 105, 120 그리고 140분까지 늘렸을 때, 바꾸어 말하면 85% 이상의 용출율 결과를 포함시키면 시킬수록, f_2 수치는 증가한다 (Figure 4). 예를 들어, 8 data points 이상을 사용하였을 때에는, f_2 수치는 50 이상이 되어 대조약과 시험약의 용출양상은 유사한 것으로 판정된다. 이러한 결과를 두고 볼 때, f_2 metrics는 계산을 위해 선택한 검체 수와 성상에 따라 영향을 받는다는 것을 알 수 있으며, 85% 이상 용출되는 결과를 많이 포함하면 할수록 f_2 수치는 증가한다. 그러므로 용출율이 85% 이상 되는 시점이 여러 개 있을 경우에는 오직 한 시점만을 선택하여 f_2 를 산출하도록 한다. 이러한 보수적인 접근 방법을 통하여, 실제로 용출양상이 상이한 것을 유사하다고 판정하는 오류를 줄이고자 하는 것이다.

이와 관련하여 f_2 수치를 계산할 때 요구되어지는 용출시점 수에 대하여 생각해 보기로 하자. 식 (7), (8), 그리고 (9)를 볼 때, 용출시험을 개시한 후 모든 시점에서 두 제제간의 절대용출율 차이가 10% 미만이면 f_2 는 50 이상이 됨을 알 수 있다. 그러므로 이런 경우 시점 수에 무관하게 f_2 수치는 항상 50이 초과됨을 주장할 수 있을 것이다. 하지만, 일반적으로 *in vitro* 용출시험 사양을 설정할 때 최소한 3 시점에서의 용출율을 조사하도록 권장하고 있다. 예를 들면, 서방성 제제의 경우, 초기 시점에서 시료를 채취하였을 때 대체로 총 약물의 20~30% 정도가 용출되도록 하고, 두 번째 시점은 총 약물의 50% 정도가 용출되는 부분을 선택하여

용출형상을 판단하는데 도움이 되도록 하여야 한다. 그리고 마지막 시점은 약물의 80% 이상이 용출되는 시점을 선정하여, 주어진 용출시험 조건에서 대부분의 약물이 용출됨을 보여주는 것이 타당하다고 알려져 있다. 그러므로 앞에서 토의하였듯이 종결시점 부근의 평균용출율과 초기 및 중간 시점에서의 평균용출율을 사용하여, 즉 최소한 3시점 이상에서의 평균용출율 결과를 사용하여, f_2 수치를 구하는 것이 가장 합당한 접근 방법이 될 것이다.

(c) f_2 metrics와 관련된 미국 및 유럽 지침서에는 용출시험 종결 때까지 평균용출율이 85% 미달인 경우, 어떤 f_2 수치를 사용하는가에 대한 예외 조항은 존재하지 않는다. 하지만, 일본국립의약품식품위생연구소가 2000년 2월 14일 고시한 “고형 경구용 제형의 제조 조성 변화와 연관된 생물학 적동등성시험 지침서”에는 평균용출율이 85%에 미달하는 경우는 다음과 같이 처리하도록 명시되어져 있다.¹³⁾

- 용출시험기간 중 대조약의 평균용출율이 50%에 미달하는 경우: 각 시점에서 시험약의 평균용출율이 대조약의 평균용출율과 6% 미만의 차이가 나는 경우에는 두 제품간의 동등성이 보장된다. f_2 를 사용하는 경우 수치는 60 이상이어야 한다.

- 용출시험기간 중 관측된 대조약의 평균용출율이 50%와 85% 사이에 존재할 때: 각 시점에서 시험약의 평균용출율이 대조약의 평균용출율과 8% 미만의 차이가 나는 경우에는 두 제품간의 동등성이 보장된다. f_2 를 사용하는 경우 수치는 55 이상이어야 한다.

왜 일본의 경우 상기의 규정을 설정하였는지에 대한 이해를 돕기 위하여 용출시험 종결시점에서 다양한 평균용출율을 보여주는 6가지 대조약들의 용출시험 결과를 예로 들어 보자(Table VI). 각 용출시점에 있어 대조약(Reference Listed Drug; RLD)들의 평균용출율에 대비하여 10, 15, 20,

Table VI—Changes in % Dissolved of Six Reference Listed drugs as a Function of Time

시간 (분)	평균용출율 (%)					
	대조약 1	대조약 2	대조약 3	대조약 4	대조약 5	대조약 6
10	22.52	20.02	17.51	15.01	12.51	10.01
20	37.89	33.68	29.47	25.26	21.05	16.84
30	50.58	44.96	39.34	33.72	28.10	22.48
45	63.36	56.32	49.28	42.24	35.20	28.16
60	72.18	64.16	56.14	48.12	40.10	32.08
75	77.58	68.96	60.34	51.72	43.10	34.48
90	81.45	72.40	63.35	54.30	45.25	36.20
105	83.79	74.48	65.17	55.86	46.55	37.24
120	85.41	75.92	66.43	56.94	47.45	37.96
140	86.67	77.04	67.41	57.78	48.15	38.52

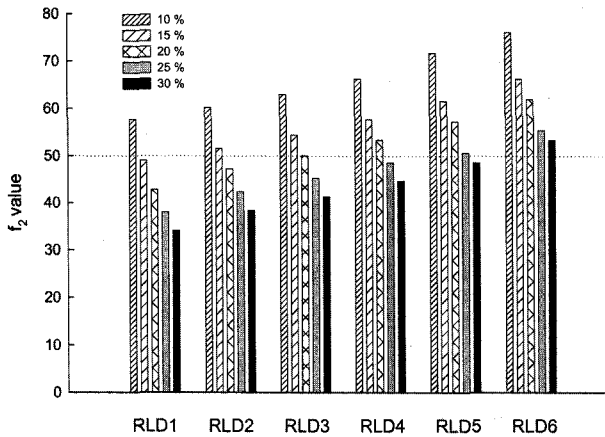


Figure 5—Interplay of the amount of drug dissolved and % relative difference in dissolution upon f_2 value. When % dissolved of a reference batch does not reach 85%, wide deviations from 15% relative difference in dissolution still provide f_2 values greater than 50.

25 그리고 30% 감소된 또는 증가된 평균용출율을 보여주는 시험약(Test Listed Drug; TLD)들과 대조약과의 f_2 수치를 계산하여 보았다(Figure 5). 용출시험 종결 시 85% 이상의 평균용출율을 보여주는 대조약 1(RLD1)과 유사한 용출양상을 지니기 위해서는 대조약 평균용출율에 대비하여 시험약의 상대평균용출율 차이는 15% 미만이어야 한다. 하지만 용출시험 종결 시 평균용출율이 떨어지면 질수록 상대평균용출율 차이가 15% 이상이 되어도 f_2 수치는 50을 초과한다. 예로서, 용출시험 종결 시 38.52%의 평균용출율을 나타내는 대조약(RLD6)을 예로 들어보자. RLD6에 대비하여 상대평균용출율이 30% 증가/감소된 용출양상을 보여주는 시험약을 대상으로 하였을 때, f_2 수치는 53.4가 되어 두 제제의 용출양상은 유사한 것으로 판정되어질 수 있다. 하지만,

Table VII—Dissolution Profiles of RLD6 and One Test Batches and % Absolute Differences in Dissolution between the Two Batches

시간 (분)	평균용출율 (%) ^a		절대용출율 차이 (%) ^b
	대조약 6	시험약	
10	10.01	13.01	3.00
20	16.84	21.89	5.05
30	22.48	29.24	6.76
45	28.16	36.61	8.45
60	32.08	41.70	9.62
75	34.48	44.82	10.34
90	36.20	47.06	10.86
105	37.24	48.41	11.17
120	37.96	49.35	11.39
140	38.52	50.08	11.56

^a $100 \times (R_t - T_t) / R_t = 30\%$

^b $|R_t - T_t|$

Table VII에서 보여지듯이, 대조약의 용출율이 50% 이하인 시점에서 시험약과의 절대용출율 차이가 10%를 상회하는 상황에서도 여전히 두 제제간의 용출양상이 유사하다고 판단하는데는 무리가 따를 수 있다(앞서 언급하였듯이 일본 규정에는 이러한 경우 두 제제간의 절대용출율차이가 6% 미만이면 용출양상이 유사하다고 판정하고 있다). 그러므로 이러한 상황을 보정하기 위하여 일본의 경우 평균용출율이 85% 이하인 경우에는 상대적으로 높은 f_2 수치를 요구하는 것으로 사료되어진다. 식 (6), (7), (8) 그리고 (9)의 예를 이해하면 $|R_t - T_t|$ 가 6%이면 f_2 가 60이 되며, 8%인 경우 f_2 는 55가 됨을 쉽게 알 수 있다. 하지만, 참고 사항으로 말하면, 미국 약전 26개정에 수록된 용출시험 조건 중에서 용출시험 종결 시 용출율이 70% 이하인 경우는 몇 품목 밖에 없다.

f_2 metrics 사용 시 고려하여야 할 사항

결론적으로 말해 3시점 이상의 용출율 데이터가 있을 때, 몇몇 용출시점에서의 대조약과 시험약간의 평균용출율 차이를 근거로 하여 용출양상의 유사성을 판단하는 것보다, 전세계적으로 통용되고 있는 f_2 를 사용하여 일정하게 유사성 여부를 판정하는 것을 권장하여야 할 것이다. 이러한 시도는 의약품 품질관리 규정의 통일화를 꾀하고자하는 전세계적인 추세와 부합할 것으로 사료된다. 유사인자(f_2)를 사용하여 용출양상의 동등성 여부를 판단하고자 할 때에는, 앞에서 지적한 바와 같이, 아래의 사항들을 고려하여야 한다:

- (1) 대조약과 시험약 각각 12개의 검체를 사용하여 각 시점에서의 용출율을 계산하여 용출패턴을 구한다.
- (2) 용출개시 후 최소한 3시점 이상에서의 평균용출율 결과를 알고 있을 때, f_2 를 이용하여 두 제제의 용출양상의 동등성 여부를 판단할 수 있다. 특히 서방성 제제들을 대상으로 하는 경우 일반적으로 선호되는 시점의 수는 4 이상이다.
- (3) 유사인자는 용출양상의 패턴에 무관한 모델 비의존형 비교방법이다. 바꾸어 말해 어느 특정한 용출양상에만 유사인자를 사용할 수 있는 것이 아니라 모든 양상의 용출패턴을 지닌 제제들에 적용할 수 있다.
- (4) 대조약과 시험약의 용출율 측정 시 용출시험은 완전히 동일한 시험조건 하에서 이루어져야 한다. 그리고 대조약과 시험약 평균용출율 산출을 위해 선택한 시점 모두는 동일하여야 한다.
- (5) 허가 후 변경 사항이 발생하였을 때, 변경 전후 제품들의 동등성 여부를 조사하여야 한다. 이 때 변경 전후 두 제품의 용출양상을 f_2 metrics를 사용하여 비교하는 것이 바람직하다. 변경 전 제품의 검체는 변경사항이 발생하기 바로 직전에 생산한 한 배치에서 또는 역순으로 2개 이상의 연속

적인 배취로부터 취해야 한다.

(6) 만약 85% 이상의 용출율을 나타내는 시점들이 여러 개 존재할 때 오직 한 시점만을 f_2 계산에 사용하여야 한다.

(7) 대조약이나 시험약의 용출을 측정 시 초기 첫 번째 시점(예를 들면 15분)에서의 자체 평균용출율에 대한 상대 표준편차는 20% 미만이어야 한다. 두 번째 시점 이후부터 끝까지 용출시점에서의 각각의 자체 평균용출율에 대한 상대 표준편차는 10% 미만이어야 한다.

(8) 0.1N-HCl 또는 인공위액, pH 4.0~4.5 완충액 그리고 pH 6.8 완충액 또는 인공장액의 3가지 용출액에서 두 제제의 평균용출율이 용출개시 15분 이내에 85%에 도달하면 f_2 수치를 사용하지 않고, 바로 그들의 용출양상은 동등한 것으로 판명한다. 왜냐하면 그러한 제제들은 투여하자마자 곧바로 위에서 액체 형태로 변화하기 때문에, 제제조성 차이가 용출성상 및 약물흡수에 끼치는 영향은 극히 미미할 것으로 판단되기 때문이다.

참고 사항-상대표준편차(Relative Standard Deviation; RSD)는 변이계수(Coefficient of Variation; CV)라고도 불리우는데, 다음의 공식으로 구할 수 있다:

$$\text{상대표준편차} = 100 \times \frac{\text{표준편차 (standard deviation)}}{\text{평균용출율}} \quad (10)$$

결 론

두 제제간의 용출패턴/양상의 유사성을 판단하는데 사용된 f_2 metrics의 기본 원리와 사용 시 주의하여야 할 점에 대하여 고찰해보았다. f_2 metrics는 12개의 검체를 대상으로 한 sample statistics이므로 type I/II 오류 및 검체 채취 오류에 대한 정보는 제공하지 않는다. 또한 계산을 위해 선택한 시점 수와 종류에 따라 f_2 수치가 영향을 받는 등의 한계점을 가지고 있다. 하지만, f_2 metrics는 비교하는 두 용출곡선/양상이 얼마나 유사하는지에 대한 구체적인 정보를 제공하며, f_2 수치 계산은 통계처리 프로그램 없이도 간단하게 행할 수 있다. 이러한 연유로 미국, 일본, 유럽, 그리고 캐나다를 비롯한 여러 나라에서 두 용출곡선의 비교에 유용하게 사용되어지고 있다. 실제로 f_2 metrics의 적용 시, 본문에 서술된 주의사항을 적절히 고려하여 판정오류를 줄여야 할 것으로 사료된다.

감사의 말씀

본 연구는 2002년도 대구가톨릭대학교 특성화사업 연구비의 지원에 의해 수행되었기에 이에 감사드립니다.

문 헌

- 1) O. Andreas, Process validation of oral solid dosage forms: A semiscientific overview, *Pharm. Technol. Eur.*, **9**, 30-38 (1997).
- 2) FDA, Center for Drug Evaluation and Research, Guidance for Industry: Waiver of *in vivo* bioavailability and bioequivalence studies for immediate-release solid oral dosage forms based on a biopharmaceutics classification system, August 2000.
- 3) FDA, Center for Drug Evaluation and Research, Guidance for Industry: Bioavailability and bioequivalence studies for orally administered drug products General considerations, October 2000.
- 4) FDA, Center for Drug Evaluation and Research, Guidance for Industry: SUPAC-IR: Immediate release solid oral dosage forms: Scale-up and postapproval changes: Chemistry, manufacturing and controls, *in vitro* dissolution testing, and *in vivo* bioequivalence documentation, November 1995.
- 5) FDA, Center for Drug Evaluation and Research, Guidance for Industry: SUPAC-MR: Modified release solid oral dosage forms: Scale-up and postapproval changes: Chemistry, manufacturing, and controls, *in vitro* dissolution testing and *in vivo* bioequivalence documentation, September 1997.
- 6) 식품의약품안전청고시 의약품동등성시험관리규정 제2002-19호, 2002년 4월.
- 7) 일본국립의약품식품위생연구소 (National Institute of Health Sciences), Guideline for bioequivalence studies of generic products, December 1997.
- 8) S. Dawoodbhai, *et al.*, Optimization of tablet formulation containing talc, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **17**, 1343-1371 (1991).
- 9) F. Langenbucher, Linerization of dissolution rate curves by the Weibull distribution, *J. Pharm. Pharmacol.*, **24**, 979-981 (1972).
- 10) L. Kervinen and J. Yirnuusi, Modelling S-Shaped dissolution curves, *Int. J. Pharm.*, **92**, 115-122 (1993).
- 11) P. Costa and J.M.S. Lobo, Influence of dissolution medium agitation on release profiles of sustained-release tablets, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **27**, 811-817 (2001).
- 12) J.W. Moore and H.H. Flanner, Mathematical comparison of dissolution profiles, *Pharm. Tech.*, **20**, 64-74 (1996).
- 13) 일본국립의약품식품위생연구소 (National Institute of Health Sciences), Guideline for bioequivalence studies for formulation changes of oral solid dosage forms, February 2000.
- 14) 일본국립의약품식품위생연구소 (National Institute of Health Sciences), Guideline for bioequivalence studies for different strengths of oral solid dosage forms, February 2000.
- 15) J.P. Liu, M.C. Ma and S.C. Chow, Statistical evaluation of similarity factor f_2 as a criterion for assessment of similarity

- between dissolution profiles, *Drug Info. J.*, **31**, 1255-1271 (1997).
- 16) V.P. Shah, Y. Tsong, P. Sathe and J.P. Liu, *In vitro* dissolution profile comparison: Statistics and analysis of the similarity factor, f_2 , *Pharm. Res.*, **15**, 889-896 (1998).
- 17) H.L. Ju and S.J. Liaw, On the assessment of similarity of drug dissolution profiles: A simulation study, *Drug Info. J.*, **31**, 1273-1289 (1997).
- 18) A. Rescigno, Bioequivalence, *Pharm. Res.*, **9**, 925-928 (1992).
- 19) M. C. Gohel and M.K. Panchal, Comparison of *in vitro* dissolution profiles using a novel, model-independent approach, *Pharm. Tech.*, **24**, 92-102 (2000).
- 20) FDA, Center for Drug Evaluation and Research, Guidance for Industry: Dissolution testing of immediate release solid oral dosage forms, August 1997.
- 21) EMEA, Note for guidance on quality of modified release products: A: Oral dosage forms B: Transdermal dosage forms, Section 1 (Quality), January 2000.