

포사맥스 정(알렌드론산나트륨 70 mg)에 대한 대응 알렌드로네이트 정 70 mg의 생물학적동등성

이예리*** · 정선경* · 양승권* · 최기호* · 신용철* · 전형규* · 강승우*** · 이희주***†

*바이오코아주식회사, **서울의과학연구소
(2006년 2월 23일 접수 · 2006년 4월 3일 승인)

Bioequivalence of Daewoong Alendronate™ Tablet to Fosamax™ Tablet (Sodium Alendronate 70 mg)

Ye-Rie Lee***, Sun Koung Jung*, Seoung kwon Yang*, Ki Ho Choi*, Yong Chul Shin*, Hyeong Gyu Jeon*, Seungwoo Kang*** and Hee Joo Lee***†

*Department of Drug Development Service, BioCore Co., Ltd., Seoul 137-130, South Korea

**Department of Pharmacokinetics, Seoul Medical Science Institute, Seoul Clinical Laboratories, Seoul 140-809, South Korea

(Received February 23, 2006 · Accepted April 3, 2006)

ABSTRACT – A bioequivalence of Daewoong Alendronate™ (Daewoong Pharmaceutical Co., Ltd., Korea) and Fosamax™ tablets (MSD Korea) was evaluated according to the guideline of Korea Food and Drug Administration (KFDA). A single 70 mg dose of sodium alendronate of each medicine was administered orally to 56 healthy male volunteers. This study was performed in a 2 × 2 crossover design. Concentrations of alendronate in the urine were monitored by a high-performance liquid chromatography (HPLC). A_{et} (cumulative urinary excreted amount from time 0 to last sampling interval) was calculated by the accumulation of the urinary excreted alendronate. U_{max} (maximum urinary excretion rate) and T_{max} (time to reach U_{max}) were compiled from the urinary excretion rate - time data. Analysis of variance was performed using logarithmically transformed A_{et} and U_{max} . No significant sequence effect was found for all of the bioavailability parameters. The 90% confidence intervals of the A_{et} and the U_{max} for Daewoong Alendronate™/Fosamax™ were 0.89-1.12 and 0.82-1.02, respectively. This study demonstrated the bioequivalence of Daewoong Alendronate™ and Fosamax™ with respect to the rate and extent of absorption.

Key words – Sodium alendronate, Daewoong Alendronate™, Fosamax™, Bioequivalence, HPLC

알렌드론산(CAS 121268-17-5, 4-amino-1-hydroxybutane-1,1-bisphosphonic acid)은 비스포스포네이트 계열의 약물로 폐경 후 또는 글루코코르티코이드에 의한 골다공증의 치료에 사용된다. 알렌드론산은 뼈의 표면에 결합하여 오스테오클라스트에 의한 골 재흡수를 억제하여 약효를 나타내는 것으로 알려져 있다.¹⁾

알렌드론산의 경구투여 후 생체이용률은 1% 미만으로 매우 낮으며, 음식 또는 칼슘과 같은 2가 이온이 있으면 더 낮아지므로 공복에 복용한다. 흡수된 약물은 대사되거나 담즙배설되지 않고, 미변화체로 신장으로 배설된다. 임상연구에서 알렌드론산의 반감기는 10년으로 추정되었는데, 이는 약물이 뼈로 분포하며 오랜 기간에 걸쳐 서서히 방출되기 때문이다.¹⁻³⁾

국내의 알렌드론산나트륨 제제는 한국 엠에스디(주)의 “포

사맥스 정”이 최초로 발매되었는데, 국내에서 제제학적으로 동등한 제제를 허가받거나 처방된 제제를 성분, 함량 및 제형이 동일한 제제로 대체하여 조제하기 위해서는 식품의약품안전청이 고시한 생물학적동등성시험기준⁴⁾에 따라 생체이용률 시험을 실시하여 대조약과 생물학적으로 동등하다는 것이 입증되어야 한다.

따라서 이 연구에서는 대응제약주식회사의 “대응 알렌드로네이트 정 70 mg”(알렌드론산나트륨 70 mg)이 한국 엠에스디(주)의 “포사맥스 정”(알렌드론산나트륨 70 mg)과 생체이용률에 있어서 통계학적으로 동등하다는 것을 입증하기 위해서 생물학적동등성시험기준⁴⁾에 따라 건강한 성인 남성 지원자 56명에게 1정(알렌드론산나트륨 70 mg)씩을 경구투여한 후, 각 피험자들의 요 중 약물농도 데이터로부터 구한 요 중 누적 배설량(A_{et})과 최대 요 중 배설속도(U_{max}) 등의 생체이용률 파라미터에 대해 통계학적으로 고찰하여 두 제제간의 생물학적 동등성을 평가하였다. 이 시험은 식품의약품

†본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로
Tel : 02)3461-0542, E-mail : hjlee@bio-core.com

안전청으로부터 시험계획서의 승인을 받은 후 시험계획서에 따라 수행되었다.

실험 방법

시약 및 기기

시험약으로 대응제약주식회사의 “대응 알렌드로네이트 정 70 mg”(제조번호: 940519, 제조일자: 2005. 6. 7), 대조약으로 한국 엠에스디(주)의 “포사맥스 정”(제조번호:F3593 사용기한: 2006. 10. 3)을 사용하였다.

알렌드로네이트의 요중 농도 분석 시험에 사용된 시약들로 알렌드로네이트 나트륨 표준품 및 내부 표준물질 파미드론산나트륨 표준품은 각각 대응제약(한국) 및 한림제약(한국)에서 제공받아 사용하였다. 유도체화 시약인 9-Fluorenylmethyl chloroformate(FMOC)은 Wako pure chemical industries사(오사카, 일본)의 시약을, 이동상으로 사용된 아세트니트릴 및 메탄올은 Fisher Scientific사(Springfield, NJ, 미국)의 HPLC급 시약을 구입하여 사용하였으며 기타 시약들은 특급 및 1급 시약들을 사용하였다.

약물분석기기로는 컬럼 오븐이 부착되어 있는 HPLC용 펌프(1525 binary pump, Waters, Milford, MA, 미국), 형광 검출기(2475 Fluorescence Detector, Waters), 자동주입기(717 plus autosampler, Waters), 탈기장치(In-line degasser AF, Waters)를 사용하였고, 컬럼은 Onyx C₁₈(100 mm, 1. × 4.6 mm, i. d., 5 μm, Phenomenex, Torrance, CA, 미국), 데이터 처리장치로는 Waters사의 Breeze 3.2를 사용하였다.

비교용출시험

“포사맥스 정”과 “대응 알렌드로네이트 정 70 mg”의 비교용출시험을 생물학적동등성시험 대상 생산로트에 대하여 수행하였다. 대조약과 시험약을 각각 12캡슐씩 취하여 대한약전 제 8개정 용출시험법 중 제 2법(패들법)에 따라 Varian사(Palo Alto, CA, 미국)의 VK7010 용출기로 시험하였고 시험액으로는 물 900 ml를 사용하였다. 37 ± 0.5°C에서 50 rpm으로 시험하여 용출 개시 30분에 용출액을 채취하고 0.45 μm 멤브레인 필터로 여과시킨 다음 유도체화하고 Waters사의 Alliance 2695 HPLC로 자외부 파장 266 nm에서 정량하여 용출률을 계산하였다.

피험자 선정

피험자는 생물학적동등성시험 지원자 모집 공고를 통하여, 19~55세의 건강한 성인 남성으로서 선천성 또는 만성 질환이 없고 내과적인 진찰결과 병력이 없고 현재 타 약물

을 복용하고 있지 않은 지원자를 모집공고하고 지원자 70명을 모집하였다.

지원자 70명에 대한 건강진단은 서울시 서초구 양재동 108-1번지 소재 비이원에서 실시하였다. 지원자들은 전문의의 문진과 내과적인 진찰을 받고 임상병리검사를 실시하였으며 이들 중 피험자 선정기준 및 제외기준에 따라 선정기준에 모두 적합하고 제외기준에 해당되지 않는 자로서 건강한 사람으로 판정된 60명을 피험자로 선정하였다. 본 시험의 피험자로 최종 선정된 사람들은 체중 67.7 ± 6.14 kg, 연령 23.9 ± 2.15세로, 60명 모두 남성이었다.

본 시험에 참여하는 지원자는 피험자에 대한 생물학적동등성시험 설명서에 의거한 설명회를 통하여 이 시험의 목적, 시험약의 특성, 시험내용, 주의사항 및 보상 내용에 대한 설명과 질의 응답을 거쳐 시험내용에 대해 충분히 숙지한 후 자발적인 의사에 따라 서면동의절차를 거쳐 본 시험에 참가하였다.

피험자 관리

모든 피험자에게는 시험 전 10일 이내 및 시험기간 중에는 음주나 다른 약물의 복용을 금하였다. 시험 전일 오후 7 시경에 피험자 전원을 소집하여 동일한 저녁 식사를 제공한 후 시험 개시 12 시간 전부터 채뇨 종료시까지 운동, 식사, 흡연, 음주 및 xanthine계 음료 등을 제한 관리하였다. 총 60명의 피험자들을 무작위 배열하여 2 × 2 교차 시험에 의한 군별 투여계획에 따라 임의로 2군으로 나눈 후 시험내용과 주의사항을 다시 한번 주지시키고, 밤 10시 경에 취침하도록 하였다. 시험 당일 비이원에 오전 7시경에 도착하여 시험 준비에 착수하였다. 투약 후 4시간까지는 일체의 음식을 먹지 못하게 하였고 3~4시간째 채뇨가 끝난 시점에서 동일한 식사를 하였고, 8~10시간째 채뇨가 끝난 시점에 다시 동일한 식사를 하였다. 이 때 투약 후부터 10~12시간 채뇨 종료 시까지 병원 내에서 TV시청, 독서 등을 하게 하였고 과격한 운동, 수면, 눕는 자세는 금지시켰다. 10~12시간 채뇨가 끝난 후 피험자들에게 채뇨통을 지급하여 밤 10시 취침 전 및 다음날 아침 기상 이후를 포함한 12~24시간의 소변을 모으도록 하였다. 시험 전과정을 통하여 피험자 개인의 상태를 관찰하여 증례기록서에 기록하였으며, 채뇨가 끝난 후에는 담당의사에 의해 혈압, 맥박, 기타 이상 유무를 확인하였고 피험자 전원에게서 이상이 없음을 확인하였으며 2기 시험을 완료할 때까지 술이나 약물 복용을 일체 금지한다는 주의사항을 다시 한번 주지시킨 후 귀가시켰다. 피험자 중 4명이 개인 사정으로 시험을 중도에 포기하였으며 시험을 완료한 56명의 피험자의 결과를 가지고 생물학적동등성

을 평가하였다.

약물투약 및 요 채집

2×2 라틴 방격법에 따른 교차 시험법으로 투약계획을 세우고 60명의 피험자를 군당 30명씩 임의로 1, 2의 2군으로 분류한 후 제 1기 제 1군에는 대조약인 한국 엠에스디(주)의 “포사맥스 정”을, 제 2군에는 시험약으로 대응제약주식회사의 “대응 알렌드론네이트 정 70 mg”을 투여하였고, 제 2기에는 그 반대로 투여하였다. 피험자에 대한 투약은 오전 8시부터 대조약과 시험약 각 1정을 물 240 mL와 함께 단회 경구투여 하였다. 보고되어 있는 알렌드론산나트륨의 소실 특성,³⁾ 즉 경구 투여 후 6~12시간에 요중 배설의 정상상태에 도달하는 것을 토대로 식품의약품안전청 고시 제 2005-31호 18조 2항에 따라 채뇨시간은 24시간까지로 하였고 채뇨간격의 수는 투약 1시간 전, 투약 1시간 전~투약 후 15분, 투약 후 15분~1시간, 1~2, 2~3, 3~4, 4~5, 5~6, 6~8, 8~10, 10~12 및 12~24시간의 총 12회로 하였다. 휴약기간은 투여된 약물이 완전히 체외로 배설될 수 있는 충분한 기간(투약 후 부터 유효성분 반감기의 최소한 5배 이상)으로 14일로 하여 교차 시험을 행하였다.

투약 및 채뇨는 비이의원에서 시험담당자인 전문의의 감독 하에 실시하였다. 피험자들에게 각 시간간격마다 요를 방광에서 완전히 배설시킬 것을 주지시킨 후 투약 1시간 전에 방광을 완전히 비우도록 하고(투약 전 채뇨) 이후 투약 후 15분까지 소변을 배설하지 않도록 하였다. 피험자들에게 대조약 또는 시험약을 투약하고 투약 15분(±8분) 후에 소변을 배설하도록 하였다. 투약 전 1시간과 투약 후 1시간 동안 물을 먹지 못하게 하였으며, 투약 후 1시간부터는 물을 자유롭게 먹게 하였다. 각 시간간격마다 채뇨된 요에 6N HCl을 적량 가하고 메스실린더를 이용하여 채취한 요의 양을 측정된 다음 분석을 위하여 11 mL씩 2분주를 polypropylene 튜브에 옮겨 담고 영하 70°C에서 분석 시까지 보관하였다. 채뇨로 인한 감염은 없다고 여겨지지만 채뇨 장소에 일반인들의 출입을 제한하였다.

요 중 알렌드론산의 정량

요 중 알렌드론산 함량은 검체를 유도체화한 후 HPLC/FLD를 이용하여 정량분석하였으며 분석법에 대한 검증을 행한 후 시료를 분석하였다. 검출 파장은 excitation 260 nm, emission 310 nm로 하였고, 이동상으로는 25 mM citric acid + 25 mM sodium pyrophosphate buffer: 아세트니트릴 : 메탄올 혼액(76:20:4, v/v/v)을 사용하였으며 유속은 1 mL/min, 주입량은 3 µL로 하여 전처리된 요시료를 정량하였다.

검량선 작성을 위하여 알렌드론산나트륨 표준품을 0.2 M sodium citrate 용액에 녹여 농도를 알렌드론산으로서 0.6 mg/mL가 되도록 제조한 후 4°C에서 보관시키고, 이 용액을 냉동 보관하였던 공 요로 희석하여 알렌드론산의 요 중 농도가 각각 10, 20, 100, 500, 1000 및 2000 ng/mL가 되도록 표준 요를 만들었다. 또한 내부 표준물질인 파미드론산은 0.2 M sodium citrate 용액에 녹여 360 µg/mL가 되도록 하여 사용하였다.

표준 요 5 mL를 시험관에 넣고 여기에 360 µg/mL 농도의 내부표준물질(파미드론산나트륨) 용액 20 µL와 100 µL의 0.1 M KH₂PO₄, 100 µL의 0.1 M CaCl₂, 그리고 1 M NaOH를 2 mL를 첨가하여 10초간 진탕 혼합한 후 3000 rpm에서 5분간 원심 분리하였다. 잔사를 0.5 mL의 0.2 M acetic acid에 녹이고 5 mL의 증류수를 가한 후 섞었다. 다시 200 µL의 1 M NaOH를 첨가하여 침전시키는 과정을 2회 반복하였다. 최종적으로 얻은 잔사를 1 mL의 0.2 M acetate buffer(pH 4.5)에 녹이고 증류수 2 mL를 첨가하였다. 이 시료를 Bond Elute DEA cartridge(Varian)에 loading하고 0.5 mL의 증류수로 2회 세척한 후 1 mL의 0.2 M sodium citrate 용액으로 용출하였다. 이 용출액 250 µL를 취하여 유리 튜브에 옮기고 여기에 100 µL의 1 M sodium carbonate 용액(pH 11.9)과 100 µL의 Fmoc 용액(1 mg/mL in acetonitrile)을 첨가하고 실온에서 3분간 반응시켰다. 3분 후 100 µL의 1 M citric acid를 첨가한 후 반응액 중 3 µL를 HPLC에 주입하였다. 내부표준물질에 대한 알렌드론산의 피크 면적비와 이에 대응하는 농도비로부터 검량선을 작성하였으며 하루에 실험을 5번 시행하여 일내 재현성을 구하였고, 5일간 실험을 행하여 일간 재현성을 구하였다. 피험자로부터 각 시간 간격별로 채집하여 보관하였던 요 시료를 실온에 방치하여 녹인 다음 0.5분간 진탕하고 이 시료 5 mL를 취하여 표준 요과 동일한 방법으로 전처리 한 후 HPLC에 주입하고 검량선으로부터 각 시료의 농도를 정량하였다.

생체이용률 파라미터의 산출 및 통계처리

생체이용률 파라미터는 다음과 같이 구하였다. 각 피험자의 요 중 누적 배설량(A_{el})값은 약물투여 후 최종 정량시점까지의 각 피험자의 요 중 약물 배설량을 누적하여 구하였다. 최대 요 중 배설 속도(U_{max})는 각 피험자의 시간 간격별 요 중 약물 배설 속도-시간(각 채뇨 간격의 중간시점(midpoint time)) 곡선으로부터 가장 높은 배설속도를 사용하였으며, T_{max} 는 각 피험자의 요 중 약물 배설속도-시간 곡선으로부터 최대 요 중 배설속도에 도달하는 시간을 사용하였다.

생물학적동등성시험기준⁴에 따라 시험약과 대조약간의 생물학적 동등성 평가를 위한 비교항목은 A_{et} 와 U_{max} 로 하였다. 생물학적동등성시험 통계처리용 프로그램인 K-BE Test 2002⁵를 이용하여 각 파라미터들을 로그변환한 값에 대하여 유의수준 (α)=0.05에서 분산분석을 실시하여 군간 순서효과를 검증하였고 대조약과 시험약의 로그변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간을 구하였다.

생물학적 동등성 평가

“포사팩스 정”에 대한 “대웅 알렌드로네이트 정 70 mg”의 생물학적 동등성 여부는 식품의약품안전청이 고시한 생물학적동등성시험기준⁴에 따라 A_{et} , U_{max} 및 T_{max} 등을 비교 평가하였다.

결과 및 고찰

비교용출시험

생물학적동등성시험을 실시하기에 앞서 대조약과 시험약의 비교용출시험을 행하여 두 약이 생물학적으로 동등할 것 인지를 추정하고자 하였다. 이는 동일 성분을 동일량 함유하는 제제라고 하더라도 원료, 부형제 및 제조공정 등에 따라 용출의 양상이 다르게 나타날 수 있으므로 시험약과 대조약의 *in vitro* 용출특성을 비교하기 위하여 용출시험을 행하였다. 대조약과 시험약에 대하여 대한약전에 기재된 패들법에 따라 용출시험한 결과, 시험약과 대조약은 물의 시험액에서 30분에 모두 95% 이상의 용출률을 나타내었고, 동등성 판정 기준에 적합하여 두 제제간의 용출은 차이가 없는 것으로 판정되었다.

요 중 알렌드론산의 정량

상기의 시험방법과 같이 검체를 처리하여 HPLC로 분석하였을 때 얻어진 크로마토그램은 Figure 1과 같았으며, 알렌드론산 피크의 유지시간은 약 2.7분, 내부표준물질(파미드론산) 피크의 유지시간은 약 2.3분이었고, 분석조건에서 각 물질의 분리상태는 양호하였다. 정량한계는 ICH guideline에 준하여 신호대 잡음비(S/N ratio)를 10으로 하고 정밀성이 20% 이하이고, 정확성이 80~120%인 조건을 만족하는 농도로 하여 10 ng/mL로 정하였다. 요 시료로부터 구한 알렌드론산의 검량선 계산식은 피크 면적비(y)= $0.00266 \times$ 알렌드론산의 농도(x) $+0.00239$ ($r=0.9999$)로 10~2000 ng/mL 범위에서 양호한 직선성을 나타내었다. 또한, 10, 100, 500 및 2000 ng/mL 4가지 농도의 알렌드론산 표준 요를 분석하였을 때 본 분석방법의 정밀성 C.V.%는 일내 정밀성이 6.47%

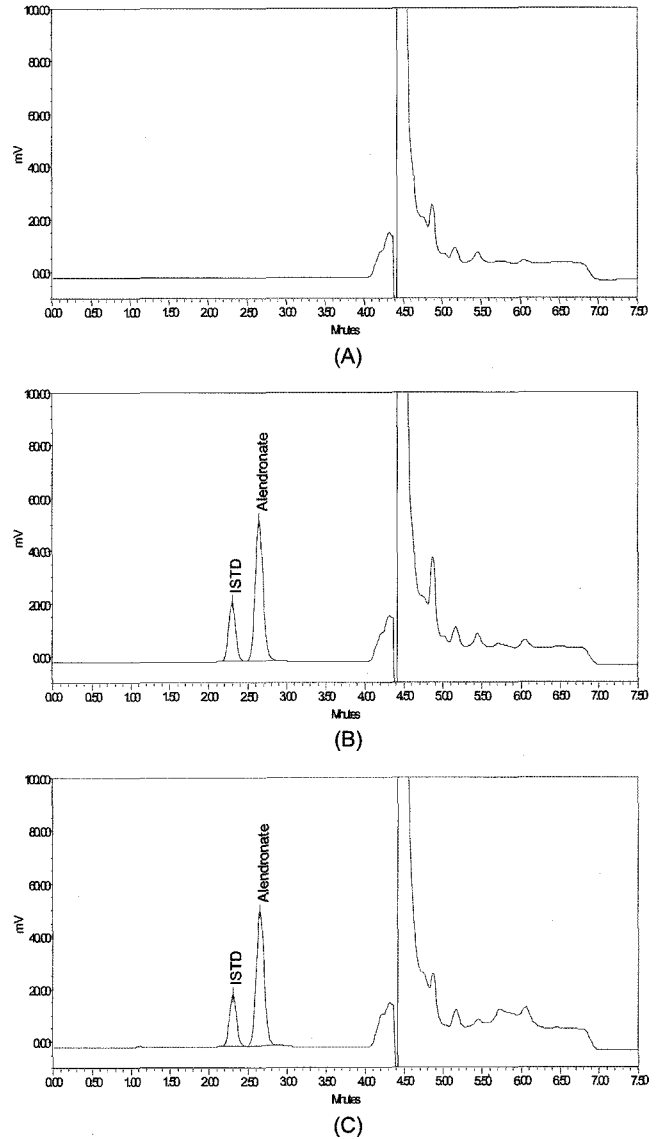


Figure 1—Chromatograms of (A) blank human urine, (B) blank urine spiked with alendronate (1000 ng/mL) and internal standard (I.S., sodium pamidronate 1440 ng/mL) and (C) urine sample at 1~2 hr after oral administration of 70 mg sodium alendronate tablets.

이하, 일간 정밀성은 5.65% 이하, 정확성은 90.56~105.30% 이었다(Table I).

이로부터 요 중 알렌드론산에 대한 상기의 HPLC 분석법은 인체에 대한 생체이용률 시험에 이용될 수 있는 충분한 감도, 특이성, 직선성, 정확성 및 정밀성을 갖고 있음을 알 수 있었다.

알렌드론산의 요 중 배설 추이 및 생체이용률 파라미터 산출

피험자 56명에게 대조약 및 시험약을 경구투여한 후 두

Table I—Precision and Accuracy Data for the HPLC Analysis of Alendronate in Human Urine

Concentration (ng/mL)	Precision (Coefficient of Variation: %)		Accuracy % (n=5)
	Intra-day (n=5)	Inter-day (n=5)	
10 (LOQ)	6.47	4.41	105.30
100 (low)	3.49	5.65	92.82
500 (medium)	0.81	2.75	93.93
2000 (high)	3.12	3.27	90.56

LOQ: Limit of quantitation

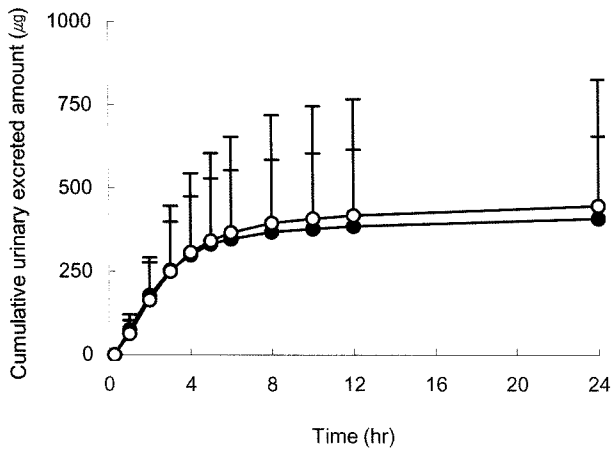


Figure 2—Urinary excretion-time curves of sodium alendronate following oral administration of Fosamax™ (●) and Daewoong Alendronate™ (○) tablets at the sodium alendronate dose of 70 mg (Mean ± S.D., n=56).

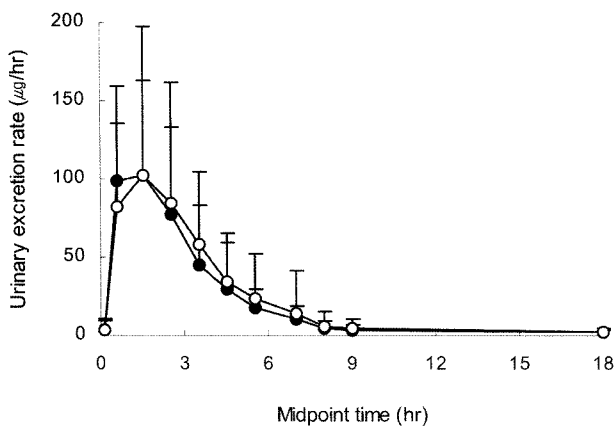


Figure 3—Urinary excretion rate-midpoint time curves of sodium alendronate following oral administration of Fosamax™ (●) and Daewoong Alendronate™ (○) tablets at the sodium alendronate dose of 70 mg (Mean ± S.D., n=56).

제제로부터 구한 시간별 요 중 알렌드론산의 평균 누적 배설량과 평균 요 중 배설속도-시간 곡선을 Figure 2와 Figure 3에 나타내었다. 또한, 두 제제의 생체이용률 파라미터를 정

Table II—Bioavailability Parameters Obtained after Oral Administration of Fosamax™ and Daewoong Alendronate™ Tablets at the Sodium Alendronate Dose of 70 mg

Parameter	Fosamax™ Tablet	Daewoong Alendronate™ Tablet
A _{et} (µg)	408.8 ± 248.6	446.0 ± 380.9
U _{max} (µg/hr)	120.7 ± 66.73	119.5 ± 97.44
T _{max} (hr)	1.21 ± 0.67	1.53 ± 1.04

Table III—Statistical Results of Bioequivalence Evaluation between Two Sodium Alendronate Tablets[#]

Statistical parameter	Bioavailability parameters (α = 0.05)	
	A _{et}	U _{max}
Difference	9.08%	-1.05%
Power(1-β)	0.734	0.771
F value ^a	1.081	0.304
Test/Reference point estimate	1.001	0.917
90% confidence interval	log 0.89 ≤ δ ≤ log 1.12	log 0.82 ≤ δ ≤ log 1.02

[#]The A_{et} and U_{max} values were calculated on the basis of logarithmically transformed data.

^aF(1,54)=4.020.

리하면 Table II와 같다. 대조약인 “포사맥스 정”의 평균 A_{et}(µg)는 408.8 ± 248.6, 시험약인 “대웅 알렌드르네이트 정 70 mg”은 446.0 ± 380.9로 대조약에 대한 평균치 차가 9.08% 이었고, U_{max}(µg/hr)는 120.7 ± 66.73과 119.5 ± 97.44로 -1.05%의 차이를 보여 대조약에 대한 시험약의 평균치 차이는 대조약의 ±20% 이내이었다. T_{max}(hr)는 1.21 ± 0.67과 1.53 ± 1.04로 26.4%의 차이를 나타내었다.

시험결과에 대한 통계처리 및 고찰

각 피험자의 로그변환한 A_{et}값 및 U_{max}값에 대하여 분산 분석을 행하여 얻은 통계검정결과를 Table III에 나타내었다. 이 통계처리 결과에서 알 수 있듯이 유의수준 (α)=0.05의 구간 순서 효과 검정에서 F값이 F분석표의 한계값인 F(1,54)=4.020보다 작아 교차 시험이 제대로 이루어졌음을 확인할 수 있었다. 또한, 대조약과 시험약의 로그변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log 0.89에서 log 1.12 및 log 0.82에서 log 1.02로서 log 0.8에서 log 1.25 이내이어야 한다는 생물학적동등성시험기준⁴⁾을 만족하였다. 이상의 결과로부터 시험약인 “대웅 알렌드르네이트 정 70 mg”은 대조약인 “포사맥스 정”에 대하여 평가항목 A_{et}와 U_{max}에 있어 생물학적으로 동등함을 알 수 있었다.

결 론

식품의약품안전청고시 생물학적동등성시험기준⁴에 따라 대웅제약주식회사의 “대웅 알렌드로네이트 정 70 mg”을 시험약으로 하고 한국 엠에스디(주)의 “포사맥스 정”을 대조약으로 하여 2×2 교차 시험법에 따라 건강한 성인 남성 자원자 56명에게 1정(알렌드로네이트 정 70 mg)씩을 경구 투여한 후, 각 피험자들의 혈중 약물농도 데이터로부터 구한 요 중 누적 배설량(A_{et})과 최대 요 중 배설속도(U_{max}) 등의 생체이용률 파라미터에 대해 통계학적으로 고찰하여 두 제제간의 생물학적 동등성을 평가하였다.

대조약인 “포사맥스 정”과 시험약인 “대웅 알렌드로네이트 정 70 mg”에 대해 대한약전의 용출시험법 제 2법인 패들법에 따라 시험한 결과 대조약과 시험약 모두 물에서 30분에 95% 이상의 용출률을 나타내었고, 그 용출양상도 유사하였다.

두 가지 비교평가항목(A_{et} 및 U_{max})의 로그변환한 값에 대하여 분산분석을 실시한 결과 각 비교항목에 있어 모두 유의수준 (α)=0.05의 구간 순서효과 검정에서 F값이 F분식표의 한계값보다 작아 교차시험이 제대로 이루어졌음을 확인할 수 있었다. A_{et} 의 경우 대조약과 시험약의 로그변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log 0.89에서 log 1.12이었고 U_{max} 의 경우 대조약과 시험약의 로그변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log 0.82에서 log 1.02로서 두 항목 모두 log 0.8에서 log 1.25 이내이어야 한다는 생물학적동등성시험 기준⁴을 충족시켰다.

이와 같이 시험약인 “대웅 알렌드로네이트 정 70 mg”은

대조약인 “포사맥스 정”에 대하여 생물학적 동등성의 판단 기준인 두 항목(A_{et} 와 U_{max})에서 모두 동등한 것으로 나타나 두 제제는 생물학적으로 동등하다고 사료되었다.

감사의 말씀

본 연구는 대웅제약주식회사의 지원을 받아 바이오코아주식회사에서 수행되었으며, 이에 감사드립니다.

참고문헌

- 1) A.G. Porras, S.D. Holland and B.J. Gertz, Pharmacokinetics of Alendronate, *Clin. Pharmacokinet.*, **36**(5), 315-328 (1999).
- 2) B.J. Gertz, S.D. Holland, W.F. Kline, B.K. Matuszewski, A.M. Freeman, H. Quan, K.C. Lasseter, J.C. Mucklow and A.G. Porras., Studies of the Oral Bioavailability of Alendronate, *Clin. Pharmacol. Therapeutics*, **58**(3), 288-298 (1995).
- 3) A. Lainesse, Y. Ozalp, H. Wong and R.S. Alpan, Bioequivalence studies on bisphosphonates: The Example of Alendronate, *Arzneimittelforschung*, **54**(9a), 569-572 (2004).
- 4) 식품의약품안전청 고시 제 2005-31호, 생물학적동등성시험기준 (2005. 6. 7).
- 5) Y.-J. Lee, Y.-G. Kim, M.-G. Lee, S.-J. Chung, M.-H. Lee and C.-K. Shim, Analysis of bioequivalence study using log-transformed model, *Yakhakhoeji*, **44**, 308-314 (2000).
- 6) P. Ptacek, J. Klima and J. Macek, Determination of alendronate in human urine as 9-fluorenylmethyl derivative by high-performance liquid chromatography, *J. Chromatogr. B*, **768**, 111-116 (2002).