약학회지 제 52 권 제 3 호 188~194 (2008)
Yakhak Hoeji Vol. 52, No. 3

藥學會談

염산펙소페나딘 120밀리그람 정제의 생물학적동등성시험

조혜영* · 강현아** · 김세미 · 이용복#
전남대학교 약학대학 부속 생물학적동등성 및 가교시험연구소,
*국립독성과학원, **CJ제일제당주식회사 제약연구소
(Received March 17, 2008; Revised April 29, 2008)

Bioequivalence Test of Fexofenadine Hydrochloride 120 mg Tablets

Hea-Young Cho*, Hyun-Ah Kang**, Se-Mi Kim and Yong-Bok Lee#
College of Pharmacy, Institute of Bioequivalence and Bridging Study, Chonnam National University, Gwangju 500-757, Korea
**General Pharmacology Team, Pharmacological Research Department, NITR, KFDA, Seoul 122-704, Korea*
***Pharmaceutical Research Institute, CJ CheilJedang Corp. Ichon-si, Kyonggi-do 467-812, Korea*

Abstract — Fexofenadine, (±)-4-1-hydroxy-4-{4-(hydroxydiphenylmethyl)-1-piperidinyl}-butyl-a,a-dimethyl benzeneacetic acid, is a selective histamine H_1 receptor antagonist, and is clinically effective in the treatment of seasonal allergic rhinitis and chronic idiopathic urticaria as a first-line therapeutic agent. The purpose of the present study was to evaluate the bioequivalence of two fexofenadine hydrochloride tablets, Allegra® (Handok Pharmaceuticals Co., Ltd.) and Alecort (Samchundang Pharmaceutical Co., Ltd.), according to the guidelines of the Korea Food and Drug Administration (KFDA). The release of fexofenadine from the two fexofenadine hydrochloride formulations *in vitro* was tested using KP VIII Apparatus II method with various dissolution media. Twenty six healthy male subjects, 25.62±3.35 years in age and 70.05±11.71 kg in body weight, were divided into two groups and a randomized 2×2 cross-over study was employed. After a single tablet containing 120 mg as fexofenadine hydrochloride was orally administered, blood samples were taken at predetermined time intervals and the concentrations of fexofenadine in serum were determined using HPLC with fluorescence detector. The dissolution profiles of two formulations were similar in all tested dissolution media. 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, C_{max} and untransformed T_{max}. The results showed that the differences between two formulations based on the reference drug, Allegra®, were -1.37, 5.22 and 16.50% for AUC_t, C_{max} and T_{max}, respectively. There were no sequence effects between two formulations 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 0.83~log 1.08 and log 0.81~log 1.03 for AUC_t and C_{max}, respectively). Thus, the criteria of the KFDA bioequivalence guideline were satisfied, indicating Alecort tablet was bioequivalent to Allegra® tablet.

Keywords □ fexofenadine, Allegra® tablet, Alecort tablet, bioequivalence, HPLC

펙소페나딘(fexofenadine, (±)-4-[1-hydroxy-4-{4-(hydroxydiphenylmethyl)-1-piperidinyl}-butyl]-a,a-dimethyl benzeneacetic acid)은 선택적인 H_1 수용체 길항체로서 계절성 비염 및 특발성 만성 두드러기에 1차 선택제로 사용된다.[1-4] 염산펙소페나딘 120 mg을 경구투여 하였을 때, 최고 혈장 중 농도(C_{max})는 610~611(ng/m*l*), 최고 혈장 중 농도 도달시간(T_{max})은 1.5~2.1시간, 최종상 소실반감기는 9.6~11.0시간으로 보고되어 있다.[3,4]

국내에서는 주식회사 한독약품에서 "알레그라 정 120밀리그람"이라는 상품명으로 염산펙소페나딘 정제(염산펙소페나딘 120 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 생물학적동등성시험 기준[5]에 따라 생체시험을 통해 생체이용률에 있어서 통계학적으로 동등하다는 것을 입증하여야 할 필요가 있다.

#본 논문에 관한 문의는 저자에게로
(전화) 062-530-2931 (팩스) 062-530-0106
(E-mail) leeyb@chonnam.ac.kr

따라서, 본 연구에서는 삼천당제약 주식회사에서 발매하고자 하는 염산펙소페나딘 제제인 "알레코트 정 120밀리그람"이 기존의 염산펙소페나딘 제제인 "알레그라 정 120밀리그람"과 그 생체이용률에 있어서 통계학적으로 동등하다는 것을 입증하기 위해서 식품의약품안전청이 고시한 생물학적동등성시험 기준[5]에 따라 건강한 성인 남자(만 19~33세) 26명을 대상으로 라틴 방격법에 따라 생체내 이용률 시험을 한 후, 얻어진 펙소페나딘의 혈청 중 약물농도-시간 곡선하 면적(AUC_t), C_{max}와 T_{max}에 대하여 T_{max}를 제외한 AUC_t와 C_{max}는 로그변환한 후 통계검정과 분산분석(ANOVA, analysis of variance)을 통하여 생물학적동등성을 비교 판정하였다. 아울러, "알레코트 정 120밀리그람"과 "알레그라 정 120밀리그람"에 대하여 대한약전 제 8개정 용출시험법 중 제 2법(패들법)에 따라 비교용출시험을 행하였다. 그리고 본 시험은 식품의약품안전청으로부터 시험계획서의 승인을 얻은 후 시험계획서에 따라 수행되었으며 모든 피험자의 동의를 받아서 이루어졌다.

실험 방법

시약 및 기기

시험에 사용된 시험약은 의약품임상시험관리기준[6] 제 36조 및 제 37조의 규정에 따라 제조한 삼천당제약 주식회사(서울)의 "알레코트 정 120밀리그람"(제조번호: T0309, 제조일자: 2006. 3. 9), 대조약은 식품의약품안전청으로부터 허가를 받아 주식회사 한독약품(서울)에서 시판하고 있는 "알레그라 정 120밀리그람"(제조번호: D010, 사용기한: 2007. 12. 13)으로 염산펙소페나딘을 120 mg 함유하는 정제이다.

염산펙소페나딘 표준품은 삼천당제약 주식회사로부터 제공받았으며, 내부표준물질로 사용한 할로페리돌(Sigma Chemical Co., St Louis, MO, 미국), HPLC용 메탄올 및 아세토니트릴(Fisher Scientific., Fair Lawn, NJ, 미국), 생리식염수 및 헤파린(이상 중외제약, 한국)은 시판품을, 증류수는 Milli Q(Millipore Co., Milford, MA, 미국)에서 18 MΩ-cm로 통과시킨 것을 사용하였다. Triethylamine 및 기타 시약들은 특급 및 1급 시약들을 사용하였다.

비교용출시험용 기기로는 용출시험기(Dissolution Tester VK-7000, Varian, 미국) 및 HPLC (Alliance, Waters, 미국)를 사용하였으며, 혈중 약물농도 분석기기로는 Shimadzu LC 10AD*vp* system(Shimadzu, Kyoto, 일본), Symmetry^{TM} C8(입자경 5 μm, 4.6×150 mm I.D., Waters Corp., Milford, MA, 미국), 형광 검출기(SPD $10A_{XL}$, Shimadzu, Kyoto, 일본), 원심분리기(UNION 55R, Hanil Science Industrial Co., 인천, 한국), 증발농축기(CVE200D, EYELA, Rikakikai Co., Tokyo, 일본), 냉각회수기(UT-80, Tokyo Rikakikai Co., Tokyo, 일본), pH 측정기(Model 7, Corning Ltd., Halstead Essex England, 영국) 및 탁상용 혼합기(G560, Scientific Co., Bohemia, NY, 미국)를 사용하였다.

비교용출시험

대조약 "알레그라 정 120밀리그람"과 시험약 "알레코트 정 120밀리그람" 각 12정씩을 취하여 대한약전 제 8개정 용출시험법 중 제 2법(패들법)에 따라 50 rpm으로 시험하였다. 용출액은 용출시험 조건에 따라 pH 1.2, 4.0, 6.8 및 물의 용출액을 900 m*l* 사용하여 용출 개시 5, 10, 15, 30, 45 및 60분에 용출액을 채취하고 HPLC를 사용하여 용출률을 산출하였다.

피험자 선정

피험자는 식품의약품안전청이 고시한 생물학적동등성시험 기준[5]에 근거하여 만 19~55세의 건강한 성인 남성 지원자를 공고를 통하여 모집하였다. 32명의 지원자가 이 시험에 대한 설명회에 참석하였다. 이들 중 전남대학교 병원(광주)에서 전문의사의 건강진단을 실시하여 건강인으로 판정된 26명을 선정하였다. 피험자로 선정된 사람들의 평균 체중은 70.05±11.71 kg, 평균 나이는 만 25.62±3.35세이었다. 이들로부터 동의서를 받은 후 생물학적동등성시험을 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 26명의 피험자를 군당 13명씩 임의로 A, B 2군으로 나누고 제 I기때 A군에는 대조약인 "알레그라 정 120밀리그람"을, B군에는 시험약인 "알레코트 정 120밀리그람"을 투여하였고 제 II기 때에는 그 반대로 투여하였으며 투여량은 1정(염산펙소페나딘 120 mg)으로 하였다. 한편, 건강 성인에게 염산펙소페나딘 120 mg을 경구투여 하였을 때 최종상의 반감기는 9.6~11.0시간[3,4]으로 보고되어 있어 생물학적동등성시험 기준 제 18조 제 4항 휴약기간의 산정기준에 따라 충분한 휴약기간을 두고자 7일로 하였다.

피험자들 모두에게 heparin-locked(150 unit/m*l*) Angiocatheter (JELCO^{TM}, 22G, Johnson&Johnson Medical, Pomezia, 이탈리아)를 팔 또는 손등의 정맥부위에 설치하고 대조약 또는 시험약 각각 1정씩을 240 m*l*의 물과 함께 복용시켰다. 다음 각 피험자로부터 투약직전, 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24 및 36시간째(총 12시점)에 약 5 m*l*의 혈액을 채취하여 혈구분리용 원심분리

관에 넣고 3,000 rpm에서 20분간 원심분리한 후 즉시 혈청분리관을 사용하여 혈청을 채취하고 분석시까지 영하 80°C에서 보관하였다.

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

혈청 중 펙소페나딘의 정량

혈청 중 펙소페나딘의 정량은 이미 보고된 펙소페나딘의 HPLC 분석법[4,7-9]을 참고하여 상기 기기 조건하 실온에서 이동상으로는 1% triethylamine phosphate buffer(pH 3.7) : 아세토니트릴 =67 : 33(v/v, triethylamine으로 pH를 5.6으로 조정)의 혼합용액을 사용하였고, 유속 1.0 m*l*/min, 주입량 50 μ*l* 및 형광 검출기(excitation: 230 nm, emission: 280 nm)를 이용하여 정량하였으며 다음과 같이 검량선을 작성하였다.

염산펙소페나딘 표준품을 메탄올에 녹여 펙소페나딘으로서 농도를 1000 μg/m*l*로 만든 후 냉장 보관시키고, 이 용액을 냉동 보관하였던 공혈청으로 희석하여 혈청 중 펙소페나딘의 최종 농도가 각각 10, 20, 50, 100, 200, 500 및 1000 ng/m*l*가 되도록 검량선용 표준 혈청액를 조제하였다. 각각의 검량선용 표준혈청 500 μ*l*에 내부표준물질로 할로페리돌 메탄올 용액(100 μg/m*l*) 50 μ*l* 및 아세토니트릴 500 μ*l*를 가한 후 1분 30초간 vortexing 하였다. 이것을 12,000 rpm에서 10분간 원심분리 한 후 유기층을 취하여 새 시험관에 옮기고 55°C에서 증발 · 건조시켰다. 이 잔사에 이동상 150 μ*l*를 가하여 30초간 vortexing 한 후 이 용액을 Eppendorf tube에 옮겨 12,000 rpm에서 5분간 원심분리한 다음 상층에서 50 μ*l*를 취해 HPLC에 주입하였다. 여기에서 얻은 내부표준물질의 피크 면적에 대한 펙소페나딘의 피크 면적비를 구하여 검량선을 작성하였으며 하루에 실험을 5번 시행하여 일내 재현성을 구하였고 연속하여 5일간 실험을 행하여 일간 재현성을 구하였을 뿐만 아니라, 10, 20, 100 및 100 ng/m*l* 농도에서 각각 5회 측정하여 정확성을 평가하고 상기 농도에서 물에 대한 평균 상대추출률을 구하였다.

한편, 혈청 시료의 분석은 먼저 피험자로부터 각 시간별로 채취하여 -80°C에 보관했던 혈청 시료를 실온에 방치하여 녹인 후 3초간 진탕한 다음 이 혈청 500 μ*l*에 내부표준물질로 할로페리돌 메탄올 용액(100 μg/m*l*) 50 μ*l*를 가한 후 상기 검량선 작성 방법과 동일한 방법으로 전처리한 후 HPLC에 주입하여 얻어진 크로마토그램으로부터 내부표준물질의 피크 면적에 대한 펙소페나딘의 피크 면적비를 구하여 미리 작성된 검량선에 의해 혈청 시료 중 펙소페나딘의 농도(ng/m*l*)를 산출하였다.

약물속도론적 파라미터의 분석

"알레그라 정 120밀리그람" 및 "알레코트 정 120밀리그람"을 각각 1정씩 26명의 지원자에게 라틴 방격법에 따른 교차시험법에 따라 경구 투여하여 얻은 각 제품의 혈청 중 약물농도-시간 곡선으로부터 약물속도론적 파라미터인 AUC_t, C_{max} 및 T_{max}를 구하였으며, 이들 두 제품에서 각각 얻은 값에 대해 T_{max}를 제외한 AUC_t와 C_{max}의 로그변환치를 생물학적동등성시험 통계처리용 프로그램인 Equiv Test[10]를 이용하여 유의수준 $\alpha=0.05$에서 분산분석을 실시하여 순서효과(sequence effect)를 검증한 후, 각 변동요인간의 유의성 여부를 검토하였고 90% 신뢰한계를 구하였다. 이 때, C_{max}와 T_{max}는 실측치를 사용하였으며 AUC_t는 사다리꼴 면적계산 공식을 이용하여 최종 채혈시점까지의 값을 통상의 방법에 따라 구해 사용하였다. "알레그라 정 120밀리그람"에 대한 "알레코트 정 120밀리그람"의 생물학적동등성 여부는 식품의약품안전청이 고시한 생물학적동등성시험 기준[5]에 따라 AUC_t, 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 수재된 패들법에 따라 염산펙소페나딘 두 제제를 용출시험한 결과 pH 6.8에서는 10분 이내에, pH 4.0 및 물에서는 30분 이내에, pH 1.2에서는 60분

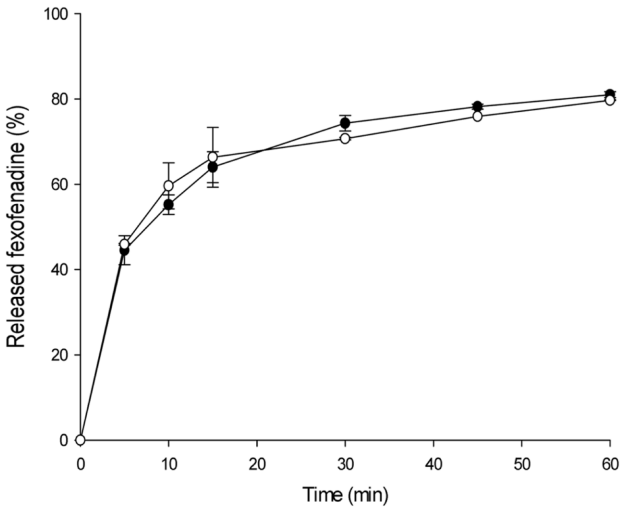

Fig. 1 – Dissolution profiles of fexofenadine from Allegra® tablet (●) and Alecort tablet (○) in pH 1.2 dissolution medium (n=12, mean±S.D.).

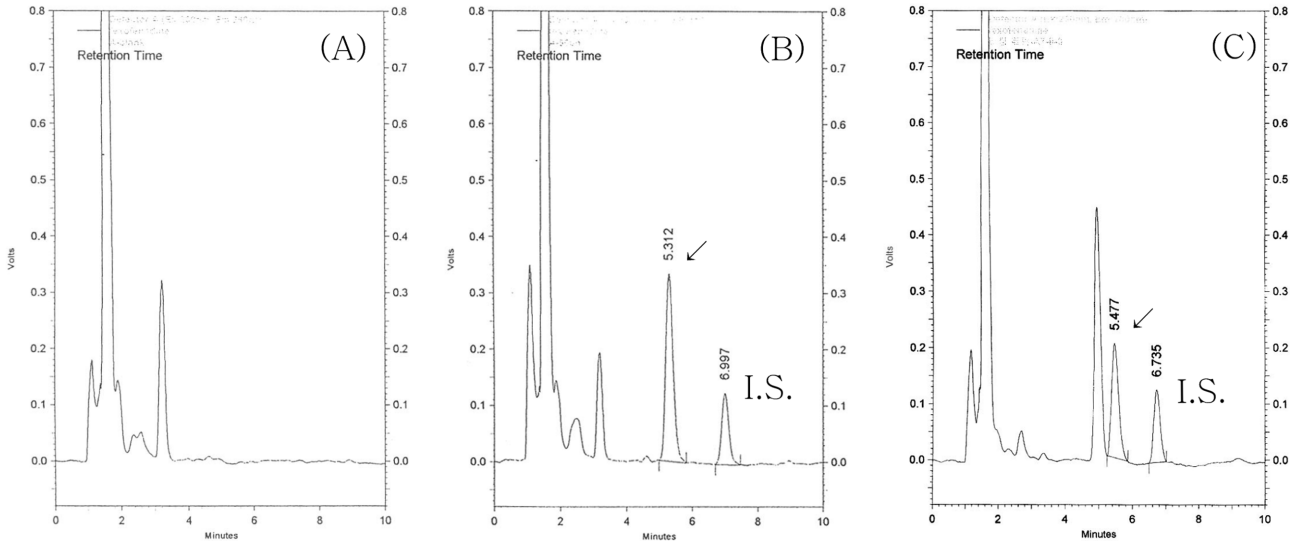

Fig. 2 – Chromatograms of (A) blank human serum, (B) blank human serum spiked with fexofenadine (500 ng/m*l*) and internal standard (I.S., haloperidol 5 μg/m*l*) and (C) serum sample (329.78 ng/m*l*) at 1.5 hr after oral administration of 120 mg fexofenadine hydrochloride tablet. ↙ =fexofenadine peak.

이내에 85% 이상 용출되었고, 두 제제의 용출 양상은 거의 차이가 없었으며 FDA guideline[11]에 따라 계산한 물에서의 similarity factor(f_2)가 76.44로 나타나, 두 제제간의 용출은 차이가 없는 것으로 판단하였다. Fig. 1에는 두 제제의 pH 1.2에서의 용출양상을 나타내었다.

혈청 중 펙소페나딘 정량

건강한 성인의 대조혈청과 대조혈청에 내부표준물질인 할로페리돌과 염산펙소페나딘을 함께 가한 것 및 알레그라 정 120밀리그람 투여 후 1.5시간째의 혈청을 본 시험방법에 따라 HPLC로 분석하여 얻은 크로마토그램을 Fig. 2에 나타내었다. 펙소페나딘 피크의 출현시간은 약 5.5분, 내부표준물질 피크의 출현시간은 약 6.8분이었으며 각 물질의 분리상태는 양호하였다. 신호대 잡음비(S/N ratio)를 5 이상으로 하고 일내 및 일간 변동계수의 크기를 20% 미만으로 하였을 때의 최저정량한계(LLOQ, lower limit of quantitation)는 10 ng/m*l*이었으며, 수용액 중 약물을 추출한 것의 평균 피크 면적비에 대한 추출 시료 중 약물의 피크 면적비로부터 구한 상대 추출회수율(%)은 136.42±17.76이었다. 혈청 시료로부터 구한 펙소페나딘의 검량선은 피크 면적비(y)=0.00519×펙소페나딘 농도(ng/m*l*, x)+0.00693(r=0.9999, $p<0.01$)로 10~1000 ng/m*l* 범위에서 양호한 직선성을 나타내었다. 또한, 이 농도범위에 있어서 펙소페나딘의 일내 및 일간 변동계수(C.V.)는 모두 15% 이내로 나타났고 10, 20, 100 및 500 ng/m*l*의 농도에서 5회 반복 측정하여 얻은 표준편차(%, deviation)도 모두 15% 이내로 나타났다(Table I). 이로부터 혈청 중 펙소페나딘에 대한 상기 HPLC 분석법은 인체에 대한 생체이용률 시

Table I – Reproducibility for the HPLC analysis of fexofenadine in human serum

Concentration (ng/m*l*)	Precision C.V. (%)		Accuracy (%, n=5)
	Intra-day C.V. (%) (n=5)	Inter-day C.V. (%) (n=5)	
10	10.3	8.53	85.8
20	13.3	5.43	88.6
100	4.29	6.20	102
500	4.21	4.72	95.0

C.V. (Coefficient of Variation)=100×S.D./mean.

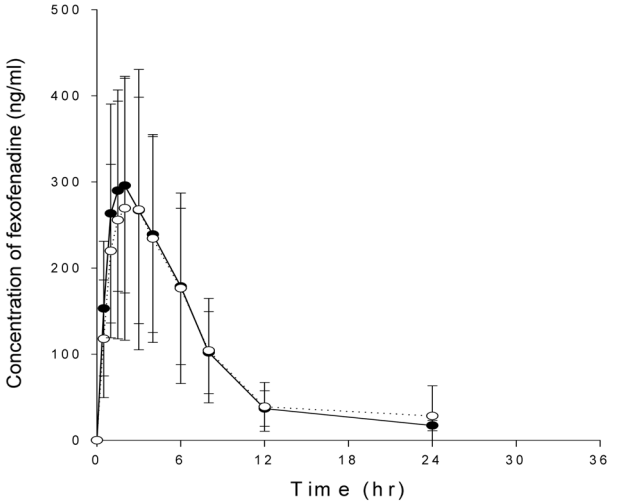

Fig. 3 – Mean serum concentration-time curves of fexofenadine following oral administration of Allegra® tablet (●) and Alecort tablet (○) at the dose of fexofenadine hydrochloride 120 mg (±S.D., n=26).

Table II – Bioavailability parameters in normal and logarithmic scales for each volunteer obtained after oral administration of Allegra® and alecort tablets at the fexofenadine hydrochloride dose of 120 mg

Subjects	Allegra® Tablet					Alecort Tablet				
	AUC_t (ng·hr/m*l*)	Ln AUC_t	C_{max} (ng/m*l*)	Ln C_{max}	T_{max} (hr)	AUC_t (ng·hr/m*l*)	Ln AUC_t	C_{max} (ng/m*l*)	Ln C_{max}	T_{max} (hr)
A1	2558.84	7.85	372.82	5.92	1.00	3452.44	8.15	496.45	6.21	2.00
A2	913.73	6.82	140.08	4.94	2.00	859.08	6.76	128.17	4.85	1.00
A3	795.70	6.68	173.35	5.16	2.00	913.93	6.82	164.90	5.11	3.00
A4	2207.73	7.70	336.09	5.82	1.00	1361.36	7.22	225.71	5.42	1.00
A5	1591.18	7.37	237.45	5.47	3.00	1987.77	7.59	348.35	5.85	1.50
A6	1447.23	7.28	197.91	5.29	3.00	1587.50	7.37	176.91	5.18	4.00
A7	3598.68	8.19	391.45	5.97	6.00	3670.32	8.21	434.86	6.08	6.00
A8	2271.96	7.73	342.25	5.84	1.50	2061.42	7.63	314.64	5.75	4.00
A9	852.61	6.75	165.23	5.11	1.50	568.15	6.34	189.79	5.25	1.00
A10	2086.84	7.64	366.44	5.90	2.00	2856.82	7.96	501.84	6.22	3.00
A11	2186.05	7.69	438.54	6.08	1.50	1640.70	7.40	250.04	5.52	1.50
A12	1940.57	7.57	282.48	5.64	4.00	1176.42	7.07	182.52	5.21	1.00
A13	1853.07	7.52	383.78	5.95	2.00	1625.35	7.39	344.85	5.84	3.00
B1	3176.42	8.06	475.45	6.16	1.00	2805.71	7.94	355.48	5.87	6.00
B2	2325.32	7.75	483.66	6.18	1.50	2702.32	7.90	406.22	6.01	2.00
B3	670.68	6.51	128.52	4.86	1.00	1195.52	7.09	206.70	5.33	1.00
B4	1500.47	7.31	256.01	5.55	1.00	543.94	6.30	93.39	4.54	1.50
B5	2620.35	7.87	379.78	5.94	1.50	2410.74	7.79	467.11	6.15	2.00
B6	1854.78	7.53	292.73	5.68	3.00	1468.72	7.29	231.99	5.45	3.00
B7	1761.26	7.47	376.82	5.93	1.00	1176.52	7.07	191.55	5.26	1.00
B8	2187.37	7.69	226.05	5.42	1.50	5387.97	8.59	315.88	5.76	1.00
B9	3899.45	8.27	667.93	6.50	3.00	5459.62	8.61	852.30	6.75	3.00
B10	3938.71	8.28	571.98	6.35	3.00	2708.18	7.90	430.27	6.06	1.00
B11	1349.17	7.21	264.83	5.58	3.00	1102.66	7.01	216.02	5.38	3.00
B12	1376.23	7.23	248.84	5.52	0.50	1646.43	7.41	279.74	5.63	4.00
B13	2350.44	7.76	422.18	6.05	2.00	1674.09	7.42	366.52	5.90	2.00
Mean	2050.57	7.53	331.64	5.72	2.06	2078.60	7.47	314.32	5.64	2.40
(S.D.)	887.96	0.47	132.29	0.42	1.19	1289.31	0.60	159.73	0.49	1.48

험에 이용될 수 있는 적합한 정밀성 및 정확성을 갖고 있음을 알 수 있었다.

혈청 중 펙소페나딘 농도 추이

시험약과 대조약으로 "알레코트 정 120밀리그람"과 "알레그라 정 120밀리그람"을 각각 1정씩 피험자 26명에게 경구 투여한 후 일정 시간마다 채혈하여 얻은 각 제제의 전체 피험자에 대한 혈청 중 펙소페나딘 평균 농도를 Fig. 3에 나타내었으며, 혈청 중 약물농도-시간 곡선으로부터 산출한 약물속도론적 파라미터(AUC_t, C_{max} 및 T_{max})를 Table II에 나타내었다. 대조약인 "알레그라 정 120밀리그람"의 평균 AUC_t(ng · hr/m*l*)는 2050.57±887.96, 시험약인 "알레코트 정 120밀리그람"은 2078.60±1289.31로 대조약에 대한 평균치 차가 -1.37%이었고, C_{max}(ng/m*l*)는 331.64±132.29와 314.32±159.73으로 5.22%의 차이를 보였으며 T_{max}(hr)는 2.06±1.19와 2.40±1.48로 16.50%의 차이를 나타내 대조약에 대한 시험약의 평균치 차이는 대조약의 ±20% 이내이어야 한다는 생물학적동등성 평가를 위한 전제 조건을 만족하였으므로 이하 분산분석을 행하였다.

한편, 기 보고된 바[9,12]에 따르면 펙소페나딘 60 mg 및 120 mg 정제를 한국인 성인 남성에게 경구투여하였을 때 AUC_t, C_{max} 및 T_{max}는 각각 1258.78 ng · hr/m*l* 및 2.77 μg · hr/m*l*, 158.32 ng/m*l* 및 0.41 μg/m*l*, 3.29 및 1.85시간으로 본 연구를 통해 얻은 값과 비슷하였다. 또한 26명 중 1명의 피험자에서만 36시간째 혈청 중 농도가 나타났으며, 25명의 피험자에서는 36시간째 혈청 중 펙소페나딘 농도가 LLOQ 이하로 검출되지 않았을 뿐만 아니라 24시간째의 AUC_t가 AUC_∞의 92.87%를 차지하였으므로 24시간까지 채혈하여 생물학적동등성시험을 수행하여도 충분함을 알 수 있었다.

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, 24)=4.26보다 모두 작게 나타나 교차시험이 제대로 이루어졌음을 확인할 수 있었다.

로그변환한 평균치 차의 AUC_t 및 C_{max}에 대한 90% 신뢰한계는 log(0.83)~log(1.08) 및 log(0.81)~log(1.03)으로 나타나 log(0.8)에서 log(1.25)이어야 한다는 생물학적동등성시험 기준을 만족하였다. 한편, 참고값인 T_{max} 평균치 차의 90% 신뢰구간은

Table III – Statistical results of bioequivalence evaluation between two fexofenadine hydrochloride tablets[#]

	Parameters		
	AUC_t	C_{max}	T_{max}
Difference	-1.37%	5.22%	16.50%
F_G[a]	0.793	0.967	0.346
Test/Reference point estimate	0.944	0.917	1.165
Confidence interval (d)[b]	log0.83≤δ≤log1.08	log0.81≤δ≤log1.03	-9.28≤δ≤42.93

[#]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]a=0.05, F(1, 24)=4.26, [b]a=0.05.

-9.28～42.93%로 ±20% 이내이어야 한다는 조건을 만족시키지는 못하였으나 염산펙소페나딘이 응급시나 신속한 효과를 얻기 위해 투여하는 제제가 아니므로 생물학적동등성 검증시 단지 참고값으로만 사용하였다.

이상의 시험결과를 종합해 보면 시험약인 "알레코트 정 120밀리그람"은 대조약인 "알레그라 정 120밀리그람"에 대하여 생물학적동등성시험의 판단기준인 2항목(AUC_t 및 C_{max})에서 모두 동등한 것으로 나타나 두 제제는 생물학적으로 동등하다고 사료되었다.

결 론

삼천당제약 주식회사에서 발매하고자 하는 염산펙소페나딘 제제인 "알레코트 정 120밀리그람"이 기존의 염산펙소페나딘 제제인 주식회사 한독약품의 "알레그라 정 120밀리그람"과 그 생체이용률에 있어서 통계학적으로 동등하다는 것을 입증하기 위해서 식품의약품안전청이 고시한 생물학적동등성시험 기준[7]에 따라 건강한 성인 남자(만 19～33세) 26명을 대상으로 2시기 2제품 라틴방격법에 따라 시험하여 얻은 펙소페나딘의 T_{max}와 로그변환한 AUC_t 및 C_{max}에 대하여 통계검정과 분산분석을 행하였다. 또한 대한약전 제 8개정 용출시험법 중 제 2법(패들법)에 따라 비교용출시험을 행하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 대조약인 "알레그라 정 120밀리그람"과 시험약인 "알레코트 정 120밀리그람"에 대하여 대한약전 VIII에 수재된 제 2법(패들법)에 따라 용출시험한 결과 pH 6.8에서는 10분 이내에, pH 4.0 및 물에서는 30분 이내에, pH 1.2에서는 60분 이내에 85% 이상 용출되었고, 그 용출양상도 유사하였다.

2. 대조약인 "알레그라 정 120밀리그람"의 평균 AUC_t(ng·hr/m*l*)는 2050.57±887.96, 시험약인 "알레코트 정 120밀리그람"은 2078.60±1289.31로 대조약에 대한 평균치 차가 -1.37%이었고, C_{max}(ng/m*l*)는 331.64±132.29와 314.32±159.73으로 5.22%의 차이를 보였으며 T_{max}(hr)는 2.06±1.19와 2.40±1.48로 16.50%의 차이를 나타내 대조약에 대한 시험약의 평균치 차이는 대조약의 ±20% 이내이어야 한다는 생물학적동등성 평가를 위한 전제 조건을 만족하였다.

3. "알레그라 정 120밀리그람"에 대한 "알레코트 정 120밀리그람"의 분산분석 결과, 로그변환한 AUC_t 및 C_{max}에 대해 유의수준 α=0.05에서 군간 순서효과는 나타나지 않았으며, 90% 신뢰한계는 각각 log(0.83)～log(1.08) 및 log(0.81)～log(1.03)로 나타나 log(0.8)～log(1.25)이어야 하는 생물학적동등성시험 기준을 만족하였다. 한편, T_{max}(hr)에 대한 90% 신뢰구간(d, %)은 -9.28～42.93%로 단지 참고값으로만 사용하였다.

이와 같이 시험약인 "알레코트 정 120밀리그람"은 대조약인 "알레그라 정 120밀리그람"에 대하여 생물학적동등성시험의 판단기준인 2항목(AUC_t 및 C_{max})에서 모두 동등한 것으로 나타나 두 제제는 생물학적으로 동등하다고 사료되었다.

감사의 말씀

본 연구는 삼천당제약 주식회사의 지원을 받아 전남대학교 약학대학 부속 생물학적동등성 및 가교시험연구소에서 수행되었으며, 이에 감사드립니다.

문 헌

1) Robbins, D. K., Castles, M. A., Pack, D. J., Bhargava, V. O. and Weir, S. J. : Dose proportionality and comparison of single and multiple dose pharmacokinetics of fexofenadine (MDL 16455) and its enantiomers in healthy male volunteers. *Biopharm. Drug Dispos.* **19**, 455 (1998).
2) Radhakrishna, T. and Reddy, G. O. : Simultaneous determination of fexofenadine and its related compounds by HPLC. *J. Pharm. Biomed. Anal.* **29**, 681 (2002).
3) Yasui-Furukori, N., Uno, T., Sugawara, K. and Tateishi, T. : Different effects of three transporting inhibitors, verapamil, cimetidine, and probenecid, on fexofenadine pharmacokinetics. *Clin. Pharmacol. Ther.* **77**, 17 (2005).
4) Uno, T., Yasui-Furukori, N., Takahata, T., Sugawara, K. and Tateishi, T. : Liquid chromatographic determination of fexofenadine in human plasma with fluorescence detection. *J. Pharm. Biomed. Anal.* **35**, 937 (2004).
5) 식품의약품안전청 고시 제 2005-31호, 생물학적동등성시험 기준, 식품의약품안전청 (2005. 6. 7).

6) 식품의약품안전청 고시 제 1999-67호, 의약품임상시험관리기준, 식품의약품안전청 (2000. 1. 4).
7) Coutant, J. E., Westmark, P. A., Nardella, P. A., Walter, S. M. and Okerholm, R. A. : Determination of terfenadine and terfenadine acid metabolite in plasma using solid-phase extraction and high-performance liquid chromatography with fluorescence detection. *J. Chromatogr.* **570**, 139 (1997).
8) Chan, K. Y., George, R. C., Chen, T. M. and Okerholm, R. A. : Direct enantiomeric separation of terfenadine and its major acid metabolite by high-performance liquid chromatography, and the lack of stereoselective terfenadine enantiomer biotransformation in man. *J. Chromatogr.* **571**, 291 (1991).
9) 조혜영, 강현아, 김윤균, 최후균, 이용복 : 테르페나딘 체내동태 연구를 위한 혈청 중 펙소페나딘의 HPLC 정량법 개발 및 검증. 약제학회지 **35**(6), 437 (2005).
10) Statistical Solutions Ltd., Equiv Test® 2.0, U.K. (2001).
11) Food and Drug Administration (FDA) : Guidance for Industry; Waiver of *in vivo* bioavailability and bioequivalence study for immediate-release solid oral dosage forms based on a biopharmaceutics classification system, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), August (2000).
12) 고인자, 이엔티엔하이, 지상철 : 한미염산펙소페나딘정 120 mg의 생물학적 동등성. 한국임상약학회지 **16**(1), 34 (2006).