

밤벡® 정 10밀리그램(염산밤부테롤 10밀리그램)에 대한 밤부콜 정 10밀리그램의 생물학적동등성

조혜영¹ · 최지훈² · 류희두² · 이용복^{2*}

¹식품의약품안전청 임상제도과, ²전남대학교 약학대학 부속 생물학적동등성 및 가교시험연구소
(2010년 10월 8일 접수 · 2010년 11월 12일 수정 · 2010년 11월 20일 승인)

Bioequivalence of Bambucol Tablet 10 mg to Bambec® Tablet 10 mg (Bambuterol Hydrochloride 10 mg)

Hea-Young Cho¹, Ji-Hoon Choi², Hee-Doo Yoo², and Yong-Bok Lee^{2*}

¹Clinical Trials Management Division, Korea Food and Drug Administration, Seoul 122-704, Republic of Korea

²College of Pharmacy and Institute of Bioequivalence and Bridging Study, Chonnam National University, Gwangju 500-757, Republic of Korea

(Received October 8, 2010 · Revised November 12, 2010 · Accepted November 20, 2010)

Bambuterol hydrochloride, dimethylcarbamic acid 5-[2-(1,1-dimethylethyl)amino-1-hydroxyethyl]-1,3-phenylene ester hydrochloride, is the prodrug of active β_2 -adrenergic metabolite terbutaline. The purpose of the present study was to evaluate the bioequivalence of two bambuterol hydrochloride tablets, Bambec® tablet 10 mg (Yuhan Co., Ltd.) and Bambucol tablet 10 mg (Sam Chun Dang Pharm. Co., Ltd.), according to the guidelines of Korea Food and Drug Administration (KFDA). *In vitro* release of bambuterol from two bambuterol hydrochloride formulations was tested using KP VIII Apparatus II method with various dissolution media. Twenty eight healthy male Korean volunteers, 23.86±1.65 years in age and 68.98±9.58 kg in body weight, were divided into two groups and a randomized 2×2 cross-over study was employed. After two tablets containing 10 mg as bambuterol hydrochloride were orally administered, blood samples were taken at pre-determined time intervals, and the concentrations of bambuterol in serum were determined using column switching HPLC with UV 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 with K-BE Test 2002 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, Bambec®, were -8.10%, -3.82% and 12.65% 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 (i.e., log 0.8093~log 1.0302 and log 0.8564~log 1.1280 for AUC_t and C_{max}, respectively). Thus, the criteria of the KFDA bioequivalence guideline were satisfied, indicating Bambucol tablet 10 mg was bioequivalent to Bambec® tablet 10 mg.

□ Key words - Bambuterol hydrochloride, Bambec® tablet 10 mg, Bambucol tablet 10 mg, Bioequivalence, Column switching HPLC

염산밤부테롤(bambuterol hydrochloride, dimethylcarbamic acid 5-[2-(1,1-dimethylethyl)amino-1-hydroxyethyl]-1,3-phenylene ester hydrochloride)은 교감신경 β_2 -수용체 효능약물인 테르부탈린의 전구약물로서 생체 내에서 흡수된 후 서서히 대사되

어 활성대사물질인 테르부탈린으로 전환된다. 테르부탈린은 β_2 -수용체를 선택적으로 자극하여 기관지 평활근을 이완시키고, 내인성 경련 유발인자의 억제, 내인성 매개체로 인한 부종억제 및 점액제거에 효과적인 제제이다.

염산밤부테롤 20 mg을 경구투여하였을 때의 최고 혈장 농도는 평균 8.56 nmol/L로 보고되고 있으며, 최종상 평균 반감기는 동일 연구자의 보고임에도 불구하고 18.47~18.82시간과 11.6시간으로 다르게 보고하고 있고, 최고 혈중 농도 도달시간 역시 1.4~1.8시간과 2.3시간으로 각기 달리 보고되고 있다.^{1,2)}

Correspondence to : 이용복

전남대학교 약학대학 부속 생물학적동등성
및 가교시험연구소
광주광역시 북구 용봉동 300 전남대학교 약학대학
2호관 104호 (500-757)
Tel: +82-62-530-2931, Fax: +82-62-530-5106
E-mail: leeyb@chonnam.ac.kr

국내에서는 주식회사 유한양행에서 제조되고 한국아스트라제네카에서 “밤백® 정 10밀리그람”이라는 상품명으로 염산 밤부테롤 10 mg 정제를 시판하고 있다. 본 연구에서는 삼천당 제약 주식회사에서 발매하고자 하는 염산밤부테롤 제제인 “밤부콜 정 10밀리그람”이 기존의 염산밤부테롤 제제인 “밤백® 정 10밀리그람”과 그 생체이용률에 있어서 통계학적으로 동등하다는 것을 입증하기 위해서 식품의약품안전청이 고시한 생물학적동등성시험 기준³⁾에 따라 건강한 성인 남자(평균 연령 23.86세) 28명을 대상으로 라틴 방격법에 따라 시험하여 얻은 혈청 중 밤부테롤의 최고 혈중 농도(C_{max}), 최고 혈중 농도 도달시간(T_{max})과 혈중 약물농도-시간 곡선하 면적(AUC_t)에 대하여 T_{max} 를 제외한 대조약과 시험약의 비교 평가항목인 AUC_t 와 C_{max} 의 로그변환치를 생물학적동등성시험 통계처리용 프로그램 K-BE Test 2002⁴⁾를 이용하여 α (유의수준)=0.05에서 분산분석을 실시하였다.

아울러, 시험약 “밤부콜 정 10밀리그람”과 대조약 “밤백® 정 10밀리그람”의 *in vitro* 용출 특성을 대한약전 제 8개정 에 수록된 용출시험법 제 2법(패들법)에 따라 37.0±0.5°C에서 50 rpm으로 시험하였다. 본 시험은 식품의약품안전청으로부터 시험계획서의 승인을 얻은 후 시험계획서에 따라 수행되었으며 모든 피험자의 동의를 받아서 이루어졌다.

실험재료 및 방법

시약 및 기기

시험에 사용된 시험약은 의약품임시험관리기준⁵⁾ 제 36조 및 37조의 규정에 따라 제조한 삼천당제약의 “밤부콜 정 10밀리그람”(제조번호: 3001, 사용기한: 2006. 9. 15)이었으며, 대조약은 식품의약품안전청으로부터 허가를 받아 주식회사 유한양행에서 제조하고 한국아스트라제네카에서 시판하고 있는 “밤백® 정 10밀리그람”(제조번호: 2003, 사용기한: 2005. 6. 18)으로 염산밤부테롤을 10 mg 함유하는 정제이었다.

HPLC용 메탄올 및 아세트니트릴(Fisher Scientific., Fair Lawn, NJ, 미국), 생리식염수 및 헤파린(중외제약, 서울, 한국)은 시판품을, 증류수는 Milli Q(Millipore Co., Milford, MA, 미국)에서 18 M Ω -cm로 통과시킨 것을 사용하였다. 아세트산 에틸 및 기타 시약들은 특급 및 1급 시약들을 사용하였다.

비교용출시험용 기기로는 용출시험기(DST-610, Lab Fine Inc., 한국)와 펌프(Waters 515, 미국), 검출기(Waters 996 PDA Detector, 미국), 컬럼(μ Bondapak C18, Waters, 미국) 및 자동주입기(Waters 717, 미국)로 구성된 HPLC를 사용하였다.

혈중 약물농도 분석기기로는 Nanospace SI-2 system (Shiseido, 동경, 일본)을, 검출기로는 UV-VIS detector 3002 (210 nm)를, 컬럼은 전처리 컬럼으로 Capcell Pak MF Ph-1 (10×4.0 mm I.D., Shiseido)과 농축용 컬럼으로 Capcell Pak C18 UG120V(35×2.0 mm I.D., Shiseido), 그리고 분석용 컬럼

으로 Capcell Pak C18 UG120V(250×1.5 mm I.D., Shiseido)를 사용하였다.

비교용출시험

시험약 “밤부콜 정 10밀리그람”과 대조약 “밤백® 정 10밀리그람”의 *in vitro* 용출 특성을 대한약전 제 8개정 에 수록된 용출시험법 제 2법(패들법)에 따라 37.0±0.5°C에서 50 rpm으로 시험하였다. 시험약과 대조약의 용출액은 용출시험 조건에 따라 pH 1.2, 4.0, 6.8 및 물의 용출액 각각 900 mL씩을 사용하여 용출 개시 5, 10, 15, 30분에 용출액을 채취하고 액체크로마토그래프법에 따라 시험하여 용출률을 산출하였다.

피험자 선정

피험자는 식품의약품안전청이 고시한 생물학적동등성시험 기준³⁾에 근거하여 만 19~55세의 건강한 성인 남성 지원자를 공고를 통하여 모집하였다. 지원자는 40명으로 이 시험에 대한 설명회에 참석한 후 전남대학교 병원(광주, 한국)에서 담당의사가 건강진단을 실시하여 건강인으로 판정한 자 중에서 선정하였다. 이와 같은 절차를 거쳐 이 시험의 최종 피험자로 선정된 사람은 평균 체중 68.98±9.58 kg, 평균 연령 23.86±1.65세의 건강한 성인 남성 지원자 28명이었으며, 이들 모두로부터 시험 참여 동의를 받은 후 생물학적동등성 시험을 실시하였다. 또한, 모든 시험 과정은 전남대학교 약학대학 부속 생물학적동등성 및 가교시험연구소 심사위원회의 심의를 거쳤다.

모든 지원자는 정해진 투약일 일주일 전부터 어떠한 약물 복용도 금지하였을 뿐만 아니라 흡연, xanthine계 음료 및 음주 등을 제한 관리하였다. 시험 전일 오후 7시 30분부터 익일 약 1시까지는 금식시켰으며, 시험기간 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 28명의 피험자를 군당 14명씩 임의로 2군으로 나눈 후, 제 I기 제 1군에는 대조약인 유한양행의 “밤백® 정 10밀리그람(염산밤부테롤)”을, 제 2군에는 시험약으로 삼천당제약에서 제조한 “밤부콜 정 10밀리그람(염산밤부테롤)”을 동일 투약일에 투약하고, 제 II기에는 그 반대로 투약하였으며, 투약량은 각 제제 모두 2정(염산밤부테롤 20 mg)을 1회 경구 투약하였다. 한편, 건강한 성인에게 염산밤부테롤 20 mg을 경구투여하였을 때, 최종상 반감기는 최대 18.82시간으로 보고되고 있으며, 대사체인 테르부탈린의 최종상 반감기가 약 23.0시간 내외로 나타나 있으므로¹⁻²⁾ 생물학적동등성시험 기준³⁾ 제 18조 제 4항 휴약기간의 산정 기준에 따라 충분한 휴약기간을 두고자 13일로 하였다.

피험자 모두에게 heparin-locked (150 unit/mL) I.V. catheter

(Jelco™, 22^G, Jonson & Jonson Medical, Pomezia, 이탈리아)를 팔 또는 손등의 정맥부위에 설치하고 대조약 또는 시험약 2정씩을 물 240 mL와 함께 복용시켰다. 혈액 채취는 각 피험자로부터 투약직전, 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 8, 12, 24, 36 및 60시간째(총 13시점)에 약 5 mL의 혈액을 채취하여 혈구분리용 원심분리관에 넣고 3,000 rpm에서 20분간 원심분리한 후, 혈청 분리관을 사용하여 혈청을 채취하고 분석시까지 영하 -80°C에서 보관하였다. 채혈 및 피험자의 휴식 등의 모든 일은 전남대학교 병원에서 타인과 격리된 상태에서 이루어졌다.

혈청 중 염산밤부테롤의 정량

혈청 중 염산밤부테롤의 정량은 기 보고된 혈청 중 밤부테롤의 HPLC 분석법⁶⁾을 참조하여 당 연구실에서 확립한 컬럼스위칭 방법⁷⁾에 따라 상기 기기조건하 실온에서 실시하였다. 이동상으로는 전처리 및 농축용으로 인산완충액(20 mM, pH 7.0):아세트니트릴=92:8(v/v%)을, 분석용으로는 50 mM KH₂PO₄:아세트니트릴:메탄올=65:5:30(v/v%)을 사용하였고, Falcó 등⁸⁾이 컬럼스위칭 방법에서 일반적인 방법으로 제시한 바와 같이 내부표준물질을 사용하지 않고 다음과 같이 검량선을 작성하였다.

염산밤부테롤 표준품을 밤부테롤로서 10 mg을 물에 녹여 농도를 1,000 µg/mL로 만든 후 냉장 보관시키고, 이 용액을 냉동 보관하였던 blank 혈청을 가하여 밤부테롤의 혈청 중 농도가 각각 0.3, 0.5, 1, 2, 5, 10 및 30 ng/mL가 되도록 검량선용 표준혈청액을 조제하고, 다음에 기술한 컬럼스위칭 방법에 따라 분석을 수행하였다.

1단계: 이 표준혈청액 1 mL를 동량의 인산 완충액으로 희석하여 1분간 섞은 다음 membrane filter(MPS-1 YMT membrane, Amicon., Danvers, MA, 미국)에 걸여 12,000 rpm에서 15분간 원심분리한 후, 여액을 자동주입기의 바이알에 옮겼다. 시료는 자동주입기에 의해 전처리 컬럼으로 주입되며, 이 때 스위칭 밸브는 A위치에 위치하게 된다. 전처리 이동상을 600 µL/min의 유속으로 흘려 보냄에 따라 컬럼에서 검체 중의 밤부테롤이 분리되며, 이 과정에서 단백질과 같은 거대분자들은 컬럼의 세공을 통과하지 못하기 때문에 쉽게 제거되고 약물과 같은 작은 분자들만 컬럼 안에 잔류

하게 된다. 이 때 농축용 컬럼과 분석용 컬럼은 분석용 이동상을 100 µL/min의 유속으로 흘려 평형상태를 유지토록 하였다(Fig. 1 (A)).

2단계: 시료를 주입한 지 3분이 지났을 때, 스위칭 밸브를 B위치로 전환한 후 1단계에서 분리된 분석물질에 전처리 이동상을 600 µL/min의 유속으로 흘려 농축용 컬럼에 농축하였다(Fig. 1 (B)).

3단계: 시료를 주입한 지 7분이 지났을 때, 스위칭 밸브를 다시 C위치로 전환시켜 농축용 컬럼에 농축된 분석물질이 분석용 이동상에 의해 분석용 컬럼에서 분리되도록 하였다. 시료 주입 7분 후부터 30분까지 23분에 걸쳐 분석을 진행하였으며 이 기간 동안에 전처리 컬럼은 전처리 이동상을 흘려 보내 재평형시켰다. 분석이 끝나고 3분 동안은 분석용 이동상을 100 µL/min의 유속으로 흘려보내 분석용 컬럼을 재평형시켜 두었다(Fig. 1 (C)). 한 시료 당 총 조작시간은 33 분이였다.

이렇게 얻은 크로마토그램으로부터 밤부테롤의 피크 면적을 구하여 검량선을 작성하였으며 하루에 실험을 5번 시행하여 일내 재현성을 구하고 5일간 실험을 행하여 일간 재현성을 구하였다.

한편, 피험자로부터 각 시간 별로 채취하여 -80°C에 보관했던 혈청 시료를 실온에 방치하여 녹인 후 3초간 진탕한 다음 이 혈청 1 mL를 취하여 검량선 작성방법과 동일한 방법으로 수행하였다.

약물속도론적 파라미터의 분석

“밤백® 정 10밀리그램(염산밤부테롤)” 및 “밤부콜 정 10밀리그램(염산밤부테롤)” 각각 2정씩 28명의 지원자에게 라틴 방격법에 따른 교차시험법에 따라 경구투여하여 얻은 각 제품의 혈청 중 약물농도-시간 곡선으로부터 약물속도론적 파라미터인 AUC_{0-∞}, C_{max} 및 T_{max}를 구하였으며, 이들 두 제품에서 각각 얻은 값에 대해 T_{max}를 제외한 AUC_{0-∞}와 C_{max}의 로그변환치를 생물학적동등성시험 통계처리용 프로그램인 K-BE Test 2002⁴⁾를 이용하여 α(유의수준)=0.05에서 분산분석을 실시하여 순서효과(sequence effect)를 검증한 후, 각 변동요인 간의 유의성 여부를 검토하였고 90% 신뢰한계를 구

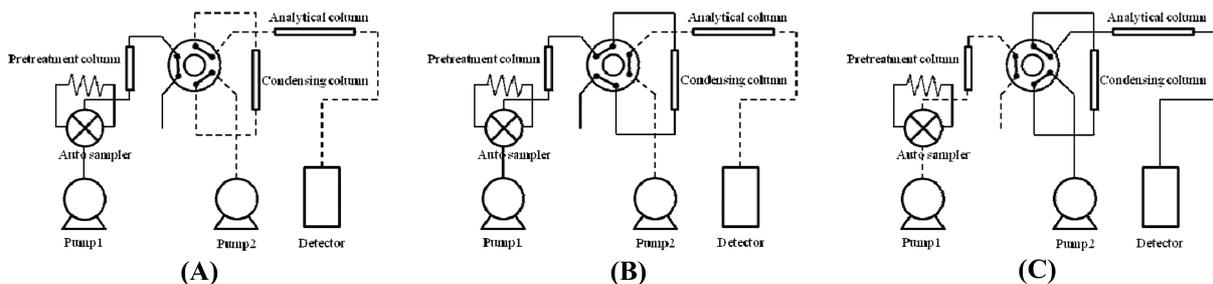


Fig. 1. Flow diagram of the column switching system; (A) position A (pretreatment); (B) position B (condense); (C) position C (analysis).

하였다. 이 때 C_{max} 와 T_{max} 는 실측치를 사용하였으며 AUC_t 는 사다리꼴 면적계산 공식을 이용하여 최종 채혈시점까지의 값을 구해 사용하였다. “밤벡® 정 10밀리그램(염산밤부테롤)”에 대한 “밤부콜 정 10밀리그램(염산밤부테롤)”의 생물학적 동등성 여부는 식품의약품안전청이 시험 당시 고시한 생물학적 동등성시험 기준³⁾ 및 최근의 고시⁹⁾에 따라 AUC_t , C_{max} 및 T_{max} 등을 평가하였다.

결과 및 고찰

비교용출시험

약물의 용출은 생체이용률과 깊은 상관관계가 있으므로 먼

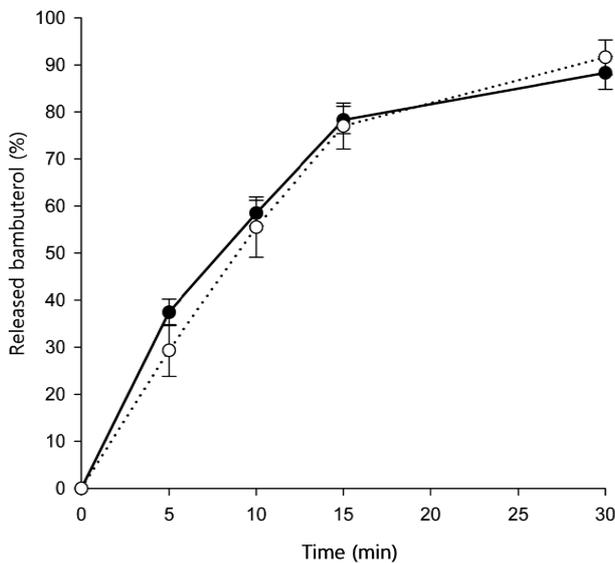


Fig. 2. Dissolution profiles of bambuterol from bambec® tablet 10 mg (●) and bambucol tablet 10 mg (○) in water (n=12, mean±S.D).

저 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 대한약전 제 8개정에 수재된 용출시험법 중 제 2법(패들법)에 따라 염산밤부테롤 두 제제를 pH 1.2, 4.0, 6.8 및 물의 용출액 각각 900 mL씩을 사용하여 용출시험하였다. 이 용출시험 결과 pH 1.2, 4.0 및 6.8 에서는 10분 이내에, 물에서는 30분 이내에 85% 이상 용출되었고, FDA guideline에 따라 계산한 similarity factor(f_2)가 68.36으로 나타나, 두 제제간의 용출은 차이가 없는 것으로 판단하였다(Fig. 2).

혈청 중 염산밤부테롤의 정량

건강한 성인의 대조혈청과 대조혈청에 염산밤부테롤을 가한 것 및 밤벡® 정 10밀리그램 2정을 경구투여 후 3시간 쯤의 혈청을 본 시험방법에 따라 HPLC로 분석하여 얻은 크로마토그램을 Fig. 3에 나타내었다. 염산밤부테롤 피크의 출현 시간은 분석 시작 후 19.5분대이었고, 분석조건에서 밤부테롤은 기타 혈청 성분들과 잘 분리됨을 확인할 수 있었다. 신호대 잡음비(S/N ratio)를 10 이상으로 하고 일내 및 일간 변동계수의 크기를 20% 미만으로 하였을 때의 최저정량한계(lower limit of quantification, LLOQ)는 0.3 ng/mL이었다. 혈청 시료로부터 구한 밤부테롤의 검량선은 피크 면적비(y)=4337.31×밤부테롤 농도(ng/mL, x)+141.82($r=0.9999$, $p<0.01$)로 0.3~30 ng/mL 범위에서 양호한 직선성을 나타내었다. 또한 이 농도범위에 있어서 밤부테롤의 일내 및 일간 변동계수(C.V)는 LLOQ를 제외하고 15% 이내로 나타났고, 0.3, 0.5, 2 및 10 ng/mL의 농도에서 5회 반복 측정하여 얻은 표준편차(%,

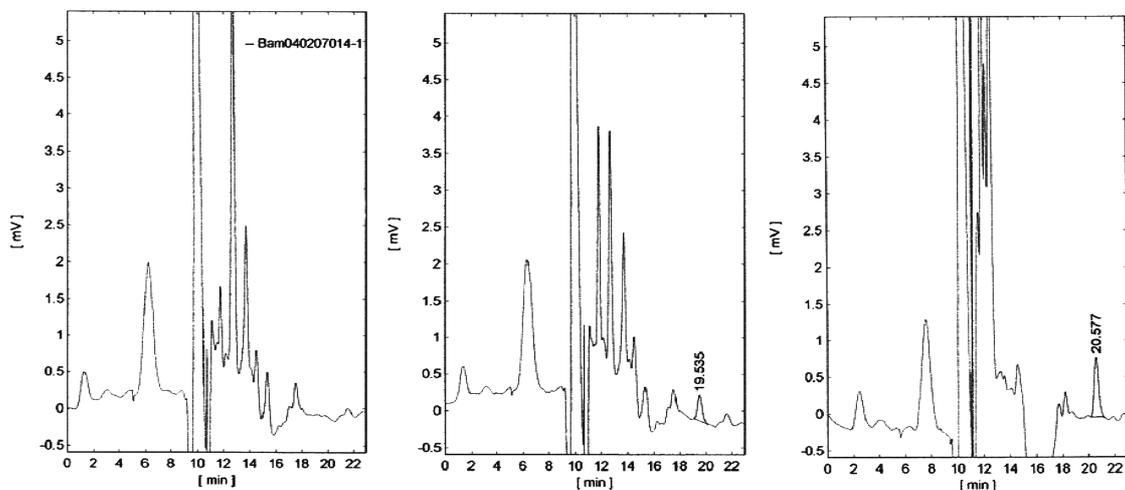


Fig. 3. Chromatograms of (A) blank human serum, (B) blank human serum spiked with bambuterol (2 ng/mL), (C) serum sample (4.6 ng/mL) at 3 hr after oral administration of 20 mg bambuterol hydrochloride.

Table 1. Reproducibility for the column switching HPLC analysis of bambuterol in serum

Concentration (ng/mL)	Precision (C.V.%)		Accuracy% (n=5)
	Intraday (n=5)	Interday (n=5)	
0.3	8.74	18.65	119.04
0.5	12.34	8.54	114.63
2	3.67	11.55	100.43
10	8.29	4.86	98.18

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

deviation)도 LLOQ를 제외하고 15% 이내로 나타났다(Table 1).

이로부터 혈청 중 염산밤부테롤에 대한 상기 HPLC 분석법은 인체에 대한 생체이용률 시험에 이용될 수 있는 적합한 정밀성 및 정확성을 갖고 있음을 알 수 있었다.

혈청 중 염산밤부테롤 농도 추이

시험약과 대조약으로 “밤부콜 정 10밀리그램”과 “밤백® 정 10밀리그램”을 각각 2정씩 피험자 28명에게 경구투여한 후 각 시간대에 채혈하여 얻은 각 제제의 전체 피험자에 대한 혈청 중 염산밤부테롤 평균 농도를 Fig. 4에 나타내었으며, 혈청 중 약물농도-시간 곡선으로부터 산출한 약물속도론적 파라미터(AUC_t, C_{max} 및 T_{max})를 Table 2에 나타내었다.

대조약인 “밤백® 정 10밀리그램”의 평균 AUC_t(ng·hr/mL)는 25.81±11.53, 시험약인 “밤부콜 정 10밀리그램”의 평균 AUC_t(ng·hr/mL)는 23.72±10.91으로 대조약에 대한 평균치 차이가 -8.10%이었고, C_{max}(ng/mL)는 3.14±1.35과 3.02±1.33으로 -3.82%의 차이를 보였으며, T_{max}(hr)는 2.96±1.21과 3.34±2.04로 12.65%의 차이를 나타내 대조약에 대한 시험약의 평균치

차이는 대조약의 ±20% 이내이어야 한다는 생물학적동등성 평가를 위한 전제 조건을 만족하였으므로 이하 분산분석을 행하였다.

한편, 이 시험으로 얻은 결과값들은 Rosenberg 등¹⁻²⁾에 의해 기 보고되어진 값(C_{max}: 6.9 ng/mL, AUC_t: 50.2 ng·hr/mL, T_{max}: 2.3 hr)들과는 다소 차이가 있었으나, 이는 분석법이나 채혈시간 및 투약시기 혹은 약물의 대사의 정도와 속도에 따른 개체와 인종 차이가 있었기 때문으로 사료되었다.

평가항목에 대한 통계학적 고찰

각 시기에 있어서 각 피험자의 AUC_t, C_{max} 및 T_{max}값에 대한 분산분석 결과를 Table 3에 나타내었다. 먼저 유의수준 α가 0.05일 때 로그변환한 AUC_t 및 C_{max}값에 대한 F비(F_G)가 F분산표의 한계값인 F(1, 26)=4.23보다 모두 작게 나타나 교차시험이 제대로 이루어졌음을 확인할 수 있었다. 로그변환한 평균치 차의 AUC_t 및 C_{max}에 대한 90% 신뢰한계는 log(0.8093)~log(1.0302) 및 log(0.8564)~log(1.1280)으로 나타나 log(0.8)에서 log(1.25) 이내에 들어야 한다는 조건을 만족하였다. 한편, 참고값인 T_{max} 평균치 차의 90% 신뢰구간이 -5.54~30.84%로 나타났으나 이는 염산밤부테롤이 응급시나 신속한 효과를 얻기 위해 투여하는 제제가 아니므로 생물학적동등성 검증시 단지 참고값으로만 사용하였다.

이상의 시험결과를 종합해 보면 시험약인 “밤부콜 정 10밀리그램”은 대조약인 “밤백® 정 10밀리그램”에 대하여 생물학적동등성시험의 판단기준인 2항목(AUC_t 및 C_{max})에 대하여 시험 당시 및 최근 식품의약품안전청의 생물학적동등성 시험 기준 고시^{3,9)}에서 모두 동등한 것으로 나타나 두 제제는 생물학적으로 동등하다고 사료되었다.

결 론

삼천당제약 주식회사에서 발매하고자 하는 염산밤부테롤 제제인 “밤부콜 정 10밀리그램”이 기존의 염산밤부테롤 제제인 유한양행에서 제조하고 한국아스트라제네카에서 판매하는 “밤백® 정 10밀리그램”과 그 생체이용률에 있어서 통계학적으로 동등하다는 것을 입증하기 위해서 식품의약품안전

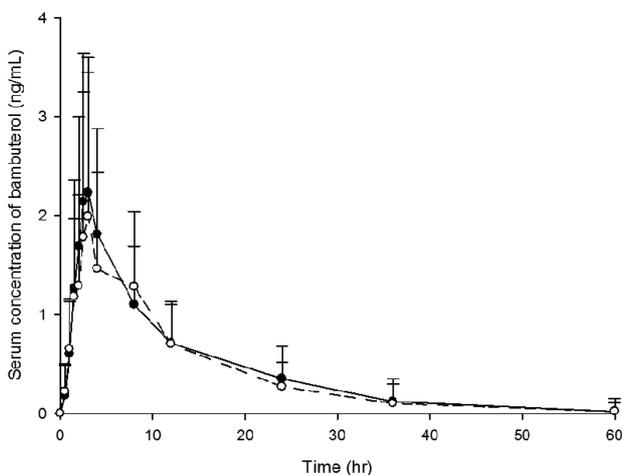


Fig. 4. Mean serum concentration-time curves of bambuterol following oral administration of bambec® tablet 10 mg (●) and bambucol tablet 10 mg (○) at the dose of bambuterol hydrochloride 20 mg (±S.D., n=28).

Table 2. Bioavailability parameters in normal and logarithmic scales for each volunteer obtained after oral administration of Bambec[®] tablet 10 mg and Bambucol tablet 10 mg at the bambuterol hydrochloride dose of 20 mg

Subjects	Bambec [®] tablet 10 mg					Bambucol tablet 10 mg				
	AUC _t (ng·hr/mL)	ln AUC _t	C _{max} (ng/mL)	ln C _{max}	T _{max} (hr)	AUC _t (ng·hr/mL)	ln AUC _t	C _{max} (ng/mL)	ln C _{max}	T _{max} (hr)
A1	23.1	3.14	4.75	1.56	3	47.2	3.85	5.48	1.7	3
A2	38	3.64	3.45	1.24	2.5	28.62	3.35	3.64	1.29	2
A3	32.98	3.5	5.32	1.67	2.5	42.39	3.75	1.8	0.59	8
A4	34.19	3.53	4.35	1.47	4	31.91	3.46	3.01	1.1	2.5
A5	51.26	3.94	4.03	1.39	2.5	31.73	3.46	5.34	1.68	3
A6	17.59	2.87	1.44	0.36	4	19.44	2.97	1.64	0.49	8
A7	8.13	2.09	1.17	0.16	2.5	10.2	2.73	2.69	0.99	1.5
A8	32.97	3.5	3.5	1.25	3	29.14	3.37	5.81	1.76	2.5
A9	22.32	3.11	4.6	1.53	3	25.33	2.32	3.58	1.28	3
A10	23.42	3.15	2.86	1.05	2.5	24.2	3.19	2.85	1.05	3
A11	10.08	2.31	1.86	0.62	2.5	13.3	2.59	1.29	0.25	3
A12	41.79	3.73	3.98	1.38	3	31.23	3.44	3.86	1.35	4
A13	35.58	3.57	2.25	0.81	8	29.58	3.39	2.91	1.07	8
A14	18.18	2.9	2.26	0.82	1.5	17.13	2.84	2.24	0.81	2.5
B1	24.18	3.19	4.3	1.46	2.5	8.06	2.09	4.48	1.5	2.5
B2	37.61	3.63	2.5	0.92	4	33.36	3.51	3.83	1.34	2.5
B3	33.01	3.5	4.32	1.46	2.5	23.94	3.18	3.69	1.31	3
B4	13.8	2.62	2.92	1.07	4	24.43	3.2	2.73	1	8
B5	37.18	3.62	5.03	1.62	2	42.64	3.75	2.74	1.01	3
B6	13.7	2.62	0.71	-0.34	2.5	8.72	2.17	1.42	0.35	1.5
B7	16.41	2.8	1.56	0.44	3	20.59	3.02	2.01	0.7	4
B8	16.34	2.79	0.99	-0.01	2.5	14.13	2.65	1.15	0.14	3
B9	17.61	2.87	2.81	1.03	2.5	17.14	2.84	2.34	0.85	2
B10	39.01	3.66	4.47	1.5	3	36.21	3.59	5.28	1.66	2.5
B11	38.49	3.65	4.88	1.59	1.5	14.8	2.69	2.55	0.94	1.5
B12	18.53	2.92	3.02	1.11	4	13.27	2.59	1.52	0.42	2
B13	16.69	2.81	2.02	1.04	2.5	16.84	2.82	1.86	1.02	2.5
B14	10.69	2.37	2.53	0.55	2	8.75	2.17	2.87	0.46	1.5
Mean	25.81	3.14	3.14	1.03	2.96	23.72	3.05	3.02	1	3.34
S.D.	11.53	0.49	1.35	0.54	1.21	10.91	0.51	1.33	0.46	2.04

청이 고시한 생물학적동등성시험 기준³⁾에 따라 건강한 성인 남자(만 20~28세) 28명을 대상으로 2시기 2제품 라틴 방격법에 따라 시험하여 얻은 밤부테롤의 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 “밤벡[®] 정 10밀리그램”과 시험약인 “밤부콜

정 10밀리그램”에 대하여 대한약전 제 8개정에 수재된 제 2법(패들법)에 따라 용출시험한 결과 pH 1.2, 4.0 및 6.8에서는 10분 이내에, 물에서는 30분 이내에 85% 이상 용출되었고, 두 제제의 용출 양상은 거의 차이가 없었다.

2. 본 실험에서 염산밤부테롤 10밀리그램 정을 대조약과 시험약으로 각각 2정 투여한 결과 대조약인 “밤벡[®] 정 10밀리그램”의 평균 AUC_t(ng·hr/mL)는 25.81±11.53, 시험약인 “밤

Table 3. Statistical results of bioequivalence evaluation between two bambuterol tablets

	Parameters		
	AUC _t	C _{max}	T _{max}
Difference	-8.10%	-3.82%	12.65%
F _G ^{a)}	2.0868	0.8445	1.8264
Test/Reference point estimate	0.9131	0.9829	1.1265
Confidence interval (δ) ^{b)}	log0.8093 ≤ δ ≤ log1.0302	log0.8564 ≤ δ ≤ log1.1280	5.54% ≤ δ ≤ 30.84%

The AUC_t and C_{max} values were calculated on the basis of ln-transformed data, and T_{max} values on the basis of untransformed data.
 a) α=0.05, F(1,26)=4.23, b) α=0.05.

부콜 정 10밀리그램”의 평균 AUC_t(ng·hr/mL)는 23.72±10.91으로 대조약에 대한 평균치 차가 -8.10%이었고, C_{max}(ng/mL)는 3.14±1.35과 3.02±1.33으로 -3.82%의 차이를 보였으며, T_{max}(hr)는 2.96±1.21과 3.34±2.04로 12.65%의 차이를 나타내 대조약에 대한 시험약의 평균치 차이는 대조약의 ±20% 이내이어야 한다는 생물학적동등성 평가를 위한 전제 조건을 만족하였다.

3. “밤벡® 정 10밀리그램”에 대한 “밤부콜 정 10밀리그램”의 분산분석 결과, 로그변환한 AUC_t 및 C_{max}에 대해 유의수준 α=0.05에서 군간 순서효과는 나타나지 않았으며, 90% 신뢰한계는 각각 log(0.8093)~log(1.0302) 및 log(0.8564)~log(1.1280)으로 나타나 log0.8에서 log1.25 이내에 들어야 한다는 조건을 만족하였다. 한편, 참고값인 T_{max} 평균치 차의 90% 신뢰구간이 -5.54~30.84%로 나타났으나 이는 염산밤부테롤이 응급시나 신속한 효과를 얻기 위해 투여하는 제제가 아니므로 생물학적동등성 검증시 단지 참고값으로만 사용하였다.

이와 같이 시험약인 “밤부콜 정 10밀리그램”은 대조약인 “밤벡® 정 10밀리그램”에 대하여 생물학적동등성시험의 판단기준인 2항목(AUC_t 및 C_{max})에서 모두 동등한 것으로 나타나 두 제제는 생물학적으로 동등하다고 사료되었다. 또한, 식품의약품안전청의 생물학적동등성시험 기준에 대한 가장 최근의 고시⁹⁾에 의한 평가에서도 실험결과는 동일하게 나타났다.

감사의 말씀

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

참고문헌

- Rosenborg J, Larsson P, and Nyberg L. Pharmacokinetics of bambuterol during oral administration of plain tablets and solution to healthy adults. *Br J Clin Pharmacol* 2000; 49: 199-206.
- Nyberg L, Rosenborg J, Weibull E, *et al.*, Pharmacokinetics of bambuterol in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 1998; 45: 471-8.
- 생물학적동등성시험기준, (식품의약품안전청고시, 제 2002-60호).
- Lee YJ, Kim YG, Lee MG, *et al.*, Analysis of bioequivalence study using log-transformed model. *Yakhakhoeji* 2000; 44: 308-14.
- 의약품임상시험관리기준, (식품의약품안전청고시, 제 1999-67호).
- Wannerberg O, and Persson B. Liquid chromatographic method for the determination of bambuterol hydrochloride and related compounds. *J Chromatogr* 1988; 435: 199-203.
- Cho HY, Park CH, and Lee YB. Direct and simultaneous analysis of loxoprofen and its diastereometric alcohol metabolites in human serum by on-line column switching liquid chromatography and its application to a pharmacokinetic study. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2006; 835: 27-34.
- Falcó PC, Hernández RH, and Cabeza AS. Column-switching techniques for high-performance liquid chromatography of drugs in biological samples. *J Chromatogr* 1993; 619: 177-90.
- 생물학적동등성시험기준, (식품의약품안전청고시, 제 2010-43호).