

## 製劑의 不等價性

金 信 根

서울대학교 藥學大學 敎授

同一한 一般名(generic name), 公定名으로 쓰이고 있는 藥劑가 반드시 같은 治療上의 價値(therapeutic equivalence)를 갖고 있지 않다는 事實은 現在 여러가지 data로 보아 의심할 수 없는 事實로 되어 있다.

다른 商標名(propriety name)를 가진 藥劑는 同一한 劑形으로 調製되고 同一含量의 原藥을 含有하고 있더라도 여러가지 添加物, 處方內容, 製造工程, 그 技術의 差로서 꼭 같은 藥效를 나타내지 않는다는 것이다.

1960年 初부터 藥劑의 變更에 의한 症狀의 惡化, 中毒症狀이 나타나기에 治療上 重大한 支障을 가져온 여러가지 例가 確認되었다.

같은 投與經路에서 많은 劑形이 쓰이고 있는 經口投與劑에서 品質을 向上시키기 위한 製造加工이 藥劑에 따라서는 重大한 藥效上의 問題를 일으킬 可能性이 있다. 服用回數가 적어 便利한 持續性製劑는 高度의 製造技術水準이 維持되지 않으면 그 原來의 目的하는 바와는 달리 한번에 多量의 藥物을 投與하는 일로되고, 反對로 體內에 吸收되어 治療에 利用되는 藥物量의 減少를 가져오는 原因으로 된다.

美國에서는 化學的 組織이 같은 藥劑에서도 그 藥效에 變動이 있다는 事實에 注目하여 1968年 FDA는 낮은 血中濃度를 나타내기에 治療效果를 期待할 수 없다는 理由에서 몇개 會社의 chloramphenicol capsules를 市場에서 撤去라는 엄중한 措置를 取하였다. 이 事實이 釀成되기 까지는 藥學一般의 治療에 對한 熱意와 藥物療法에 있어서의 製劑加工의 役割에 對한 生物藥劑學者의 優秀한 洞察力과 또 行政當局 및 製藥 maker側의 깊은 關心과 理解에 基因된다고 보고 있다.

이 領域의 問題點은 公開討論과 여러가지 印刷物에 의한 討論으로 밝혀지게 되었다.

1967年 2月 Canada의 Ottawa에서 열렸던 「藥劑의 品質 保證」에 對한 會議에서 藥劑의 安全性, drug availability 및 治療效果에 對한 製劑加工의 影響에 對한 大學, 製藥 maker, 行政當局에서의 發言이 있고 同年 11月 Washington에서도 美國藥學會 第3回 national meeting에서 「藥劑의 availability와 治療效果에 影響주는 「要因」에 對한 symposium이

열리고 그 내용은 「development of safer and more effective drugs」라는 title로 1968년에發表되었다.

이어 1968年 11月の national meeting에서 「劑形의 設計와 評價에 關한 *in vitro* 및 *in vivo*의 諸問題」에 對한 symposium이 열렸고, 1969年 3月に 美國醫藥品情報協會는 「藥劑의 治療效果에 影響을 주는 處方上의 要因」에 對한 symposium이 開催되어 여기서 tetracycline, oxytetracycline의 詳細한 bioavailability의 data가 처음으로 公開되고 同時에 많은 藥劑에 對한 이들 問題의 data가 報告되었고, 同年 6月 Canada에서도 food and drug directorate의 後援으로 「藥劑의 physiological equivalence」의 symposium이 열려 앞의 美國에 있어서의 symposium의 追加 data가 提出되었다.

1970年 academy of pharmaceutical sciences는 藥物療法에 있어서의 藥劑의 品質의 重要한 役割에 對하여 「drug produce quality」라는 title의 見解를 또 american pharmaceutical association은 藥品代替禁止法에 對한 問題를 考案하여 「藥物選擇에 있어서의 藥師의 役割에 對한 白書」라는 代替法改正의 主張을 公表하였다.

이들은 藥物療法와 깊은 關聯을 가지는 biological availability를 浮彫시켜 重要한 對象으로 취급하고 있다.

1971年 11月 Washington에서 全美科學 academy의 drug research board, 美國藥學會, FDA 및 公定書, maker group의 後援으로 「bioavailability of drugs」을 主題로 하는 講演會가 열렸고 또 bioavailability의 意義와 그 問題點, 臨床上 問題가 있는 藥物의 bioavailability에 對한 penal discussion이 있었고, 12月に Canada의 Montreal에서 canadian association of rescearch in toxicology의 主催로 같은 meeting이 열려 Canada에서 販賣되고 있는 藥劑의 bioavailability의 data가 報告되고, 1972年 2月 美國藥學會는 「사람에 있어서의 生物藥劑學研究의 指針」이 發表되었다. 또 1972年 12月 digoxin 事件에 關聯된 pharmaceutical society of Great Britain은 「biological availability」라는 題目으로 이 問題에 對한 考察을 聲明으로 公表하였다.

그後 bioavalavity에 對한 WHO, FDA의 見解도 發表되었다.

끝으로 1973年 12月 19日부터 美國에서 始作된 所謂 말하는 kennedy 聽問會에 있어서의 bioequivalency/bioavailability의 論爭도 興味있으면서 깊은 關心을 가질 일이라고 생각된다.

## Chemical Equivalence와 Pharmaceutical Equivalence

醫藥品製劑를 患者에 投與하여 그 效果를 발휘시킬 경우 여러가지 因子가 影響을 준다. 이것을 크게 나누어 化學的인 性質, 製劑的인 性質, 生物學的의 條件과 이들을 組合한 臨床的 評價 등이다.

이중 化學的인 性質은 그 藥物의 化學的 構造가 제일 큰 性質로 되나 같은 化學構造를 가지고 있더라도 그 結晶性, 結晶溶媒, Polymorph, 比施光度, 溶解度, 純度(含量, 不純物, 殘溶存媒), 起源 등에 따라 吸收, 排泄 혹은 藥物, 毒性에 影響을 주는 일이 있다.

化學的으로 同等하여도 그 投與經路가 注射, 經口, 外用 其他로 바꾸어지면 '그의 生體內 運命 혹은 藥物 등도 크게 달라진다. 經口投與라 할지라도 形態에 따라 큰 差를 나타내는 일이 있다.

또한 같은 化合物을 같은 量 含有하고 있는 錠劑에서도 그 處方 即添加物의 成分과 量, 製造法, 經過에 의한 分化에 따라서 그 効果와 副作用이 달라지는 경우가 있다.

따라서 이들의 問題를 Check하기 위하여서는 外觀, 藥의 含量, 崩壞時間, 溶出速度 등의 諸性質의 測定만으로 不充分하고 biological한 同等性を Check하기 위하여 吸收排泄, 이것에 平行하는 溶出速度 등을 試驗할 必要가 있다.

1974年 7月 美國의 Office of Technology Assesment (OTA)는 이들의 問題를 背景으로 하여 專問用語를 다음과 같이 定義하고 있다.

- \* Drug product: 하나 혹은 두가지 以上の 有效成分 및 製造工程에 加하여진 添加物을 含有하는 劑形
- \* Chemical equivalents: 同一劑形中에 同一有效成分을 等量含有하고 現行 公定書의 規格에 適合한 藥劑
- \* Pharmaceutical equivalents: 化學的 同等성을 나타내는 藥劑로서 그 時代에 얻을 수 있는 充分한 技術로서 設定하고 規格基準에 適合한 藥劑
- \* Bioavailability: 投與된 藥物의 血中濃渡時間曲線에서 評價되는 藥物의 劑形에서 生體內에서 吸收량과 吸收速度
- \* Bioequivalents: 같은 사람에 同一한 用量用法으로 投與했을 때 同等(Comparable)의 Bioavailability를 期待되는 化學的으로 同等한 藥劑
- \* Therapeutic equivalents: 같은 사람에 同一한 用量用法으로 投與했을 때 同等(Comparable)한 治療效果, 副作用을 나타내는 化學的으로 同等한 藥劑
- \* Interchangeable drug products: 臨床的으로 同等한 藥劑로 認定되는 Pharmaceutical equivalents 혹은 生物學的으로 同等한 藥劑

### Bioavailability에 影響을 주는 化學的, 製劑學的 因子

化合物의 性質, 製劑의 處方, 製法 등이 Bioavailability에 影響을 주는 事實이 많이 報告되어 있다.

#### (1) 化合物의 種類

化合物로서 問題로 되는것이 約 90種類가 알려져 있으나, 그것의 量에 對한 溶解도를 보

면 1g/100ml 以下 即 1% 以下の 것이 大部分이고 特히 0.1% 以下の 경우 注意가 必要하다. 吸收하는 面에서 생각할 때 물에의 溶解度 뿐만 아니라 Z pH에 의한 溶解度를 考慮할 必要가 있다. 一方 臨床效果라는 點에서 그 藥이 가지는 効力, 毒性이 強度와 投與量을 包含하여 檢討하여야 한다.

#### (2) 化合物의 物性

溶解速度가 吸收에 가장 크게 影響을 주는 것이 明白하고, 이것에 關係하는 鹽의 種類, 粒子度, 結晶性, 結晶水의 有無, polymorph가 重要한 意味를 가진다.

#### (3) 添加物의 種類

主藥과 鹽, complex를 만드는 것 例를 들면 Ca, Mg, Al, PEG 등 粒子의 分散, 溶解에 影響을 주는 界面活性劑, 結合劑 및 coating 劑

#### (4) 添加物의 量

一般的으로 添加物의 量이 bioavailability에 크게 影響을 준다고 생각된다. 特히 界面活性劑, 結合劑, coating 劑 등이 考慮된다.

#### (5) 製造法

固形劑에서 問題로 되는 것은 造粒法으로 이들의 變更은 充分한 注意가 必要하다.

## 治療的 不等價性 Therapeutic Inequivalence

同一藥物의 各社製劑의 사람에서의 bioavailability를 測定한 結果 bioequivalence을 얻을 수 없었던 일은 적지 않다.

同一한 患者에서 製劑의 治療的 有効性 혹은 毒性을 判定하기란 매우 어려운 問題이고 보통 臨床醫는 治原效果를 얻을 수 없을 경우 製劑의 治療的 非等價性을 생각하기 보다 用量의 不適正, 患者의 藥物反應性의 異常, 特異體質, 藥物相互作用 등에 그 基因을 찾는다. 그러나 實際로 立證된 digoxin 製劑의 bioavailability가 10~80%임을 알면 關心을 가져야 할 것이다.

## 文 獻

- 1) G. Levy: 「Effect of Dosage form in Chemical Pharmacology」, *Arch. int. pharmacodyn.* 57, 152, (1964)
- 2) 「Proceeding of Conference on Quality Assurance of Pharmaceutical Products」, *Medical Services Journal*, Canada, Mar. 1967.
- 3) 「Development of Safer and more Effective Drugs」, ed. by S.W. Goldstein, *APhA*

*Academy of Pharmaceutical Sciences*, Washington D.C. 1968.

- 4) [Drug Product Quality], *J. Am. Pharm. Assoc.*, **10**, 107 (1970).
- 5) [A white Paper on the Pharmacists Role in Product Selection], *J. Am. Pharm. Assoc.*, **11**, 181 (1971)
- 6) Editorial [Bioavailability], by R.O. Davies, et al., *Can. Med. Assoc. J.*, **107**, 183 (1972)
- 7) [Guideline for Biopharmaceutical Studies in Man], *APhA Academy of Pharmaceutical Sciences*, Washington, D.C. (1972)
- 8) [Biological Availability-A Statement by the Department of Pharmaceutical Sciences, Pharmaceutical Society of Great Britain], *Pharm. J.*, **204**, 438 (1972)
- 9) WHO *Tech. Rep. Ser.*, No. 536, Bioavailability of Drug: Principle and Problem. WHO, Geneva, (1974)
- 10) FDA, Bioavailability, *Fed. Register*, **38**, 885~887 (1973)