

## 시판 이소니아지드 정제의 생물학적 동등성시험에 관한 연구

최준식 · 안선엽

조선대학교 약학대학

(Received June 7, 1989)

### Studies on the Bioequivalence Test of Isoniazid Tablets.

Jun Shik Choi and Seon Yeob An

College of Pharmacy, Chosun University, Kangju 501-759, Korea.

**Abstract**—Even though two different preparations are chemically equivalent, the variance of bioavailability differentiates the clinical effect of preparations, so that the preparations need to be evaluated by comparing bioavailability *in vivo* as well as chemical equivalence. In this study, bioequivalence tests of commercially available isoniazid tablets A, B, C and D (standard) were performed to give some guidelines to bioequivalence test. The bioavailability parameters obtained by drug administration were statistically analyzed. Statistical evaluation of the data involved an analysis of variance for a cross over design. Cross over design was employed with 8 healthy volunteers. The results were within 20% difference of mean value in the AUC, Cmax, Tmax and amount of urinary excretion (Au) between standard and isoniazid tablets. The results of ANOVA showed no significant differences for “group or sequence”, but almost not for “between subjects”. The tablet A, B and D were within 20 min, but tablet C was within 50 min. Tablet A was biologically equivalent in the Au, tablet B biologically equivalent in the Au and AUC. Tablet C was biologically equivalent in the Au. The relationship between the dissolution rate and Au was significant.

**Keywords** □ Bioequivalence test, commercially available isoniazid, Dissolution rate, AUC, Cmax, Tmax, amount of urinary excretion, ANOVA. relationship.

화학적으로 동등한 제제라 할지라도 실제 임상효과에 차이가 있거나 부작용을 일으키는 이유는 생체내 이용율의 차이에 기인한다. 따라서 제제의 화학적 동등성 뿐 아니라 *in vivo*에서의 생체내 이용율을 검토하여 생물학적 동등성의 개념으로 제제를 평가해야 할 필요성이 있다. 약물의 흡수는 용출속도에 따라 다르며 이 용출속도가 생체내 이용율에 영향을 미친다는 사실<sup>1,2)</sup>로 약물의 용출속도를 증가시키기 위한 방법<sup>3-13)</sup>과 *in vitro* 실험으로부터 인체에서의 생체내 이용율을 예측할 수 있는 방법이 보고<sup>14-16)</sup>되고 있다. 특히 생물약제학 및 약물 체내 속도론의 발전과 더불어 제제의 평가수단으로 용출시험과 생체내 이용율의 연구<sup>17-26)</sup>가 중요시 됨으로

써 새로 개발된 의약품제제나 또는 이미 시판되고 있는 의약품일지라도 제제의 효율적이고 안전한 투여계획을 위해 생물학적 동등성 연구가 시급하다고 사료된다.

isoniazid는 항결핵약물로서 경구투여 후, 흡수된 isoniazid는 일부는 대사되어 불활성화되어지며, 경구투여된 것의 45~90%가 대사체 형태로 배설된다.<sup>27-29)</sup> 일반적으로 isoniazid는 병용약물의 대사의 비상경적 억제제로 작용하며 간에서 초회통과효과를 받아 개체에 따라 신속대사형과 지연대사형으로 나누어진다.<sup>30)</sup>

저자 등은 국내 시판 isoniazid 정제의 생물학적 동등성을 실험하기 위해 제 1액에서 용출시험과 인

체에 경구투여 후 혈중농도와 요중배설을 측정하였으며 용출율과 생체내 이용율과의 상관관계를 검토하였다.

### 실험방법

시료, 시약 및 기기—isoniazid 정제는 100 mg 을 함유하는 제조회사가 다른 4종 (A, B, C 및 D 정제) 을 선택하였으며 화학적 동등성은 함량균일성 시험 (KP.V) 을 적용하여 정량하였을 때 편차가 가장 적은 lot 제품을 선택하였으며, 용출 표준액은 Sigma 사의 isoniazid (100 mg) 을 완전히 용해하여 사용하였다. 시약으로는 borax, 1-chloro-2,4 dinitrobenzene (이상 Sigma), trichloroacetic acid, urethane, methanol (이상 純正化學) 을 사용하였고, 기기로는 dissolution apparatus (Fine Scientific Lab), spectronic UV spectrophotometer (Bauch and Lomb), water bath (Eyela) 등을 사용하였다.

용출시험—회전검체통법 (KP.V) 에 따라 각 회사 정제 6개씩으로 pH 1.2 인 제 1액 1 l 를 사용하여  $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$  에서 100 rpm 으로 교반하면서 5, 10, 20, 40, 60 분에서 용출액을 채취하여 원심분리 후 272 nm 에서 흡광도를 측정<sup>31)</sup> 하여 용출 표준액으로부터 용출율을 산출하였다.

인체실험—Table I 과 같이 체중이 60 kg 전후의 건강한 남학생 지원자 8명의 피험자에게 1군에 4명으로 A, B, C 및 D 정제에 대해 1주 간격으로 교차 시험법으로 실험하였다. 피험자는 아침식사를 하지 않고 약물복용전 배뇨한 다음 isoniazid 100 mg 의 5정 (500 mg) 을 200 ml 의 물과 함께 경구투여한 다음 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 6, 12 시간에서 상완정맥에서 일회용 주사기로 채혈하였으며 2, 6, 12, 24 시간에서 채뇨하여 전체 요량을 측정하고 혈액 및 요중의 농도는 Lauener 방법<sup>31,32)</sup> 에 의해 530 nm 에서 흡광도를 측정하였다. 점심식사는 약물복용 4시간 이후에 하였다.

생물학적 동등성 파라메타—혈중농도곡선하면적 ( $\text{AUC}^{0-\infty}$ ) 는 trapezoidal 법에 따라  $\text{AUC}^{0-\infty} = \int_0^{12} \text{cdt} + C_{12}/\text{Kel}$  식으로 구했으며 최고혈중농도 ( $C_{\text{max}}$ ) 와 최고혈중농도 도달시간 ( $T_{\text{max}}$ ) 는 실제 측

Table I—Volunteers condition.

| Volunteers | Age | Sex | Body Weight | S-GOT | Ccr |
|------------|-----|-----|-------------|-------|-----|
| D.H.Kim    | 22  | man | 68          | 23    | 100 |
| S.J. Kim   | 26  | man | 62          | 20    | 110 |
| O.H. Park  | 23  | man | 69          | 18    | 108 |
| J.P. Lee   | 22  | man | 64          | 19    | 106 |
| J.S. Na    | 23  | man | 58          | 24    | 100 |
| H.K. Lee   | 20  | man | 62          | 20    | 112 |
| J.S. Burm  | 21  | man | 56          | 19    | 102 |
| J.K. Lee   | 24  | man | 66          | 21    | 104 |

S-GOT: Serum glutamic oxaloacetic transaminase (IU/l)  
Ccr: Creatinine clearance (ml/min)

정치를 사용하였으며 24시간까지의 누적요중배설량 (Au) 을 구했다.

표준제제는 4개 회사 제품 중 용출율, 혈중농도 및 누적요중배설량의 실험결과가 높은 제제인 D 정제를 표준제제로 하여 비교, 검토 및 통계처리하였다.

통계처리—각 파라메타의 평균치 차이는 표준제제의 20% 이내여야 하며 분산분석 (ANOVA, F-test) 에 의한 유의수준 ( $\alpha=0.05$ ) 에서 검출력 ( $1-\beta \geq 0.8$ ), 최소검출차 ( $\Delta \leq 0.2$ ) 및 생체내 이용율 차의 95% 신뢰한계 ( $-20 \geq \delta \geq 20$ ) 을 구했다.

### 실험결과

#### 용출율

용출율은 Fig. 1 및 Table II 와 같았다. 20분에서 용출율 ( $D_{20\text{min}}$ ) 은 A 정제에서 81.2%, B 정제에서 77.1%, C 정제에서 51.2% 및 D 정제에서 85.8% 이었으며, 75% 가 용출되는 시간 ( $T_{75\%}$ ) 이 A, B 및 D 정제에서 20분이내였으나 C 정제는 49.8분으로 큰 차이를 보여주었다.

#### AUC

혈중농도—시간곡선 (Fig. 2) 하에서 구한 A 정제의 AUC 평균치 (Table II) 는 표준제제의 90.81% 로서 20% 이내였다.  $\alpha=0.05$  에서 분산분석 결과 (Table III) 군간 및 모든 요인에서 유의차가 없어서 교차시험이 성립되었다.  $\alpha=0.05$  에서 비심도 ( $\lambda$ ) = 2.360 으로  $1-\beta \geq 0.8$  을 만족하지 못했으며  $\Delta=0.285$  로

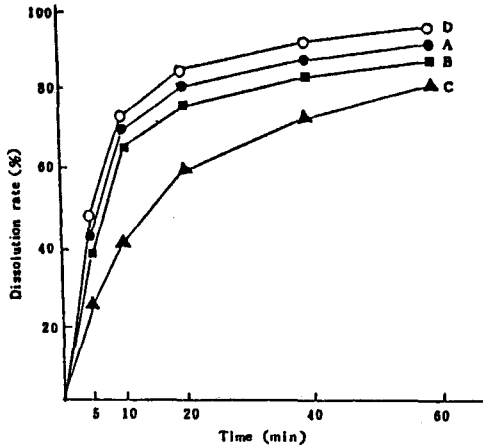


Fig. 1—Mean dissolution rate of isoniazid for 6 tablets.  
 ● A tablet, ■ B tablet, ▲ C tablet,  
 ○ D tablet.

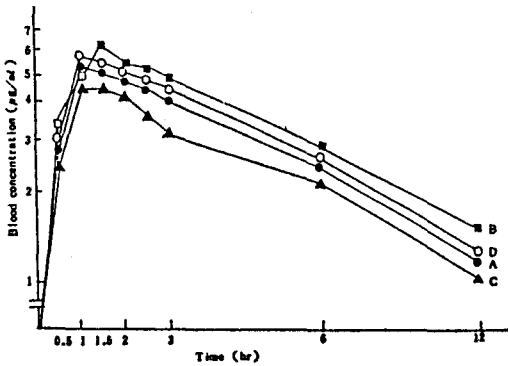


Fig. 2—Mean blood concentration of isoniazid tablets for 8 volunteers.  
 ● A tablet, ■ B tablet, ▲ C tablet,  
 ○ D tablet (standard)

$\Delta \leq 0.2$ 을 만족하지 못했다. 따라서 검출력을 0.8보다 크게 하기 위해서는 1군에 피험자수가 7명 이상이 필요하였다.

B정제의 AUC 평균치(Table II)는 표준제제의 103.17%로서 20%이내였다. 분산분석결과(Table IV) 구간에서 유의차가 없어서 교차시험이 성립되었으나 피험자간, 군내 피험자간 및 약제에서 유의차가 있어 개체차가 있었다.  $\lambda = 6.901$ 로  $1 - \beta \geq 0.8$ 을 만족했으며  $\Delta = 0.098$ 로  $\Delta \leq 0.2$ 을 만족하였다. 그리고 신뢰한계는  $3.5 \leq \delta \% \leq 17.7$ 으로 20%이내였다.

C정제의 AUC 평균치(Table II)는 표준제제의 81.26%로서 20%이내였다. 분산분석결과(Table V) 구간에서 유의차가 없어서 교차시험이 성립되었다. 그러나 약제에 유의차가 있었다.  $\lambda = 3.619$ 로  $1 - \beta \geq 0.8$ 을 만족했으며  $\Delta = 0.186$ 으로  $\Delta \leq 0.2$ 을 만족하였다. 그러나 신뢰한계는  $3.2 \leq \delta \% \leq 29.3$ 으로 20%을 넘어섰다.

$C_{max}$

A정제의  $C_{max}$  평균치(Table II)는 표준제제의 86.96%로서 20%이내였다. 분산분석결과(Table VI) 구간 및 모든 요인에서 유의차가 없어서 교차시험이 성립되었다.  $\lambda = 3.803$ 으로  $1 - \beta \geq 0.8$ 을 만족하였으며  $\Delta = 0.089$ 로  $\Delta \leq 0.2$ 을 만족하였다. 그러나 95% 신뢰한계는  $-0.24 \leq \delta \% \leq 22.8$ 로 20%을 약간 넘어섰다.

B정제의  $C_{max}$  평균치(Table II)는 표준제제의 101.51%로서 20%이내였다. 분산분석결과(Table

Table II— Mean bioavailability parameters of isoniazid tablet.

| Parameter                              | A            | B              | C             | D              |
|--|--------------|----------------|---------------|----------------|
| AUC ( $\mu\text{g/ml}\cdot\text{hr}$ ) | 38.04 ± 9.26 | 43.22 ± 9.88   | 34.04 ± 4.25  | 41.89 ± 8.24   |
| R.B (%)                                | 90.81 ± 22.1 | 103.17 ± 23.59 | 81.26 ± 10.15 | 100.04 ± 19.67 |
| $C_{max}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )         | 5.20 ± 0.84  | 6.07 ± 0.98    | 4.94 ± 0.38   | 5.98 ± 0.92    |
| $T_{max}$ (hr)                         | 1.25 ± 0.28  | 1.44 ± 0.39    | 1.31 ± 0.42   | 1.19 ± 0.34    |
| Au (mg)                                | 38.65 ± 9.88 | 39.61 ± 4.29   | 34.96 ± 6.28  | 41.27 ± 8.24   |
| $D_{20 \text{ min}}$ (%)               | 81.2 ± 16.2  | 77.1 ± 9.21    | 51.2 ± 9.28   | 85.8 ± 28.4    |
| $T_{75\%}$ (min)                       | 16.2 ± 1.82  | 18.1 ± 2.94    | 49.8 ± 8.24   | 12.8 ± 2.29    |

Mean Value ± S.E AUC; Area under the blood concentration-time curve (0-∞hr)

R.B; Relative biolavailability (%)  $C_{max}$ ; Peak concentration,  $T_{max}$ ; time to reach  $C_{max}$ .

Au; amount of cumulative urinary excretion for 24 hr.

$D_{20 \text{ min}}$ ; dissolution rate in 20 min.  $T_{75\%}$ ; time for dissolution of 75%

A.B.C; tablet D; tablet (standard).

**Table III**—ANOVA table for AUC of standard and A tablet

| Variation sources       | df | SS     | MS    | F     |
|-------------------------|----|--------|-------|-------|
| Between subjects        | 7  | 266.31 | 38.04 | 0.79  |
| Between group           | 1  | 49.98  | 49.98 | 1.39  |
| Subject/group           | 6  | 216.33 | 36.06 | 0.75  |
| Intra subject variation |    |        |       |       |
| period                  | 1  | 0.071  | 0.071 | 0.001 |
| Drug                    | 1  | 34.49  | 34.49 | 0.72  |
| Residual                | 6  | 228.16 | 48.03 |       |
| Total variation         | 15 | 529.03 |       |       |

$F_6^1(0.05)=5.987$ ,  $F_6^6(0.05)=4.284$ .

df; degree of freedom, SS; Sum of squares, MS; mean squares, F; F ratio.

**Table IV**—ANOVA table for AUC of standard and B tablet.

| Variation sources       | df | SS     | MS    | F     |
|-------------------------|----|--------|-------|-------|
| Between subjects        | 7  | 654.99 | 93.57 | 16.65 |
| Between group           | 1  | 76.74  | 76.74 | 0.80  |
| Subject/group           | 6  | 578.25 | 96.38 | 17.15 |
| Intra subject variation |    |        |       |       |
| period                  | 1  | 3.84   | 3.84  | 0.68  |
| Drug                    | 1  | 75.04  | 75.04 | 13.35 |
| Residual                | 6  | 33.74  | 5.62  |       |
| Total variation         | 15 | 767.61 |       |       |

$F_6^1(0.05)=5.987$ ,  $F_6^6(0.05)=4.284$ .

VII)  $\lambda=2.344$  으로  $1-\beta \geq 0.8$  을 만족하지 못했으며  $\Delta=0.287$  로  $\Delta \leq 0.2$  을 만족하지 못했다. 따라서 검출력을 0.8보다 크게 하기 위해서는 1군에 피험자수가 7명 이상 필요하였다.

C 정제의  $C_{max}$  평균치 (Table II) 는 표준제제의 82.61%로서 20%이내였다. 분산분석결과 (Table VIII)  $\lambda=2.298$  로서  $1-\beta \geq 0.8$  을 만족하지 못했으며  $\Delta=0.293$  으로  $\Delta \leq 0.2$  을 만족하지 못했다. 따라서 검출력을 0.8보다 크게 하기 위해서는 1군에 피험자수가 8명 이상 필요하였다.

#### $T_{max}$

A 정제의  $T_{max}$  평균치 (Table II) 는 표준제제의 105.04%로서 20%이내였다. 분산분석결과 (Table

**Table V**—ANOVA table for AUC of standard and C tablets.

| Variation sources       | df | SS     | MS     | F    |
|-------------------------|----|--------|--------|------|
| Between subjects        | 7  | 436.11 | 62.30  | 3.05 |
| Between group           | 1  | 3.82   | 3.82   | 0.05 |
| Subject/group           | 6  | 432.29 | 72.05  | 3.52 |
| Intra subject variation |    |        |        |      |
| period                  | 1  | 23.47  | 23.47  | 1.15 |
| Drug                    | 1  | 187.69 | 187.69 | 9.18 |
| Residual                | 6  | 122.65 | 20.44  |      |
| Total variation         | 15 | 769.92 |        |      |

$F_6^1(0.05)=5.987$ ,  $F_6^6(0.05)=4.284$ .

**Table VI**—ANOVA table for  $C_{max}$  of standard and A tablets.

| Variation sources       | df | SS    | MS   | F    |
|-------------------------|----|-------|------|------|
| Between subjects        | 7  | 7.02  | 1.00 | 2.63 |
| Between group           | 1  | 0.74  | 0.74 | 0.48 |
| Subject/group           | 6  | 9.28  | 1.55 | 4.07 |
| Intra subject variation |    |       |      |      |
| period                  | 1  | 0.09  | 0.09 | 0.24 |
| Drug                    | 1  | 1.75  | 1.75 | 0.24 |
| Residual                | 6  | 2.29  | 0.38 |      |
| Total variation         | 15 | 11.16 |      |      |

$F_6^1(0.05)=5.987$ ,  $F_6^6(0.05)=4.284$ .

**Table VII**—ANOVA table for  $C_{max}$  of standard and B tablets.

| Variation sources       | df | SS    | MS   | F    |
|-------------------------|----|-------|------|------|
| Between subjects        | 7  | 5.22  | 0.75 | 0.75 |
| Between group           | 1  | 0.03  | 0.34 | 0.04 |
| Subject/group           | 6  | 5.19  | 0.87 | 0.87 |
| Intra subject variation |    |       |      |      |
| period                  | 1  | 0.43  | 0.43 | 0.43 |
| Drug                    | 1  | 0.67  | 0.67 | 0.67 |
| Residual                | 6  | 6.00  | 1.00 |      |
| Total variation         | 15 | 12.32 |      |      |

$F_6^1(0.05)=5.987$ ,  $F_6^6(0.05)=4.284$ .

**Table VIII**—ANOVA table for  $C_{max}$  of standard and C tablets.

| Variation sources       | df | SS    | MS   | F    |
|-------------------------|----|-------|------|------|
| Between subjects        | 7  | 7.52  | 1.07 | 1.03 |
| Between group           | 1  | 0.58  | 0.58 | 0.50 |
| Subject/group           | 6  | 6.94  | 1.16 | 1.12 |
| Intra subject variation |    |       |      |      |
| period                  | 1  | 0.16  | 0.16 | 0.15 |
| Drug                    | 1  | 3.39  | 3.39 | 3.26 |
| Residual                | 6  | 6.22  | 1.04 |      |
| Total variation         | 15 | 17.29 |      |      |

$F_6^1(0.05) = 5.987, F_6^6(0.05) = 4.284.$

**Table IX**—ANOVA table for  $T_{max}$  of standard and A tablets.

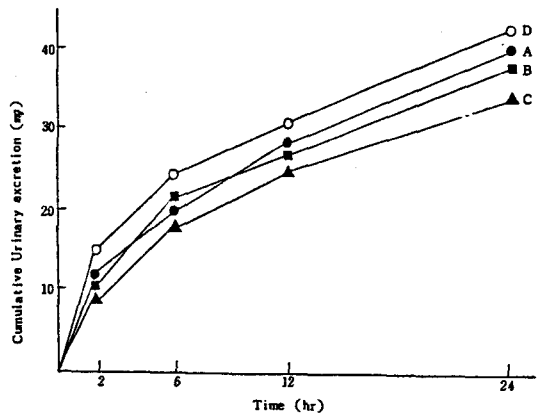
| Variation sources       | df | SS   | MS   | F     |
|-------------------------|----|------|------|-------|
| Between subjects        | 7  | 3.61 | 0.52 | 8.62  |
| Between group           | 1  | 0.01 | 0.01 | 0.02  |
| Subject/group           | 6  | 3.60 | 0.60 | 10.00 |
| Intra subject variation |    |      |      |       |
| period                  | 1  | 0.01 | 0.01 | 0.17  |
| Drug                    | 1  | 0.01 | 0.01 | 0.17  |
| Residual                | 6  | 0.35 | 0.06 |       |
| Total variation         | 15 | 3.98 |      |       |

$F_6^1(0.05) = 5.987, F_6^6(0.05) = 4.284.$

**Table X**—ANOVA table for  $T_{max}$  of standard and C tablets.

| Variation sources       | df | SS   | MS    | F    |
|-------------------------|----|------|-------|------|
| Between subjects        | 7  | 2.36 | 0.34  | 4.30 |
| Between group           | 1  | 0.14 | 0.14  | 0.38 |
| Subject/group           | 6  | 2.22 | 0.37  | 4.68 |
| Intra subject variation |    |      |       |      |
| period                  | 1  | 0.01 | 0.01  | 0.13 |
| Drug                    | 1  | 0.14 | 0.14  | 1.77 |
| Residual                | 6  | 0.47 | 0.079 |      |
| Total variation         | 15 | 2.98 |       |      |

$F_6^1(0.05) = 5.987, F_6^6(0.05) = 4.284.$



**Fig. 3**—Mean cumulative urinary excretion of isoniazid tablets for 8 volunteers.

● A tablet, ■ B tablet, ▲ C tablet, ○ D tablet (standard)

**Table XI**—ANOVA table for Au of standard and A tablets.

| Variation sources       | df | SS      | MS     | F      |
|-------------------------|----|---------|--------|--------|
| Between subjects        | 7  | 1466.54 | 209.51 | 170.33 |
| Between group           | 1  | 457.53  | 457.53 | 2.72   |
| Subject/group           | 6  | 1009.01 | 168.17 | 136.72 |
| Intra subject variation |    |         |        |        |
| period                  | 1  | 0.19    | 0.19   | 0.15   |
| Drug                    | 1  | 27.45   | 27.45  | 22.31  |
| Residual                | 6  | 7.40    | 1.23   |        |
| Total variation         | 15 | 1501.58 |        |        |

$F_6^1(0.05) = 5.987, F_6^6(0.05) = 4.284.$

Au; amount of cumulative urinary excretion for 24 hr.

IX) 구간에서 유의차가 없어서 교차시험이 성립되었으나 피험자 및 군내 피험자간에 유의차가 있어서 개체차가 있었다.  $\lambda = 1.983$  으로  $1 - \beta \geq 0.8$  을 만족하지 못했으며  $\Delta = 0.341$  로  $\Delta \leq 0.2$  을 만족하지 못했다. 따라서 검출력을 0.8보다 크게 하기 위해서는 1군에 피험자수가 10명 이상 필요하였다.

B 정제의  $T_{max}$  평균치 (Table II)는 표준제제의 121.00%로 20%을 넘어서서 생물학적으로 동등하다고 할 수 없었다.

C 정제의  $T_{max}$  평균치 (Table II)는 표준제제의 110.08%로서 20%이내였다. 분산분석결과 (Table

**Table XII**—ANOVA table for Au of standard and B tablets.

| Variation sources       | df | SS      | MS     | F      |
|-------------------------|----|---------|--------|--------|
| Between subjects        | 7  | 1364.68 | 194.95 | 304.61 |
| Between group           | 1  | 427.25  | 427.25 | 2.73   |
| Subject/group           | 6  | 397.43  | 156.24 | 244.13 |
| Intra subject variation |    |         |        |        |
| period                  | 1  | 1.35    | 1.35   | 2.11   |
| Drug                    | 1  | 30.47   | 30.47  | 47.61  |
| Residual                | 6  | 3.86    | 0.64   |        |
| Total variation         | 15 | 1400.36 |        |        |

$F_6^1(0.05) = 5.987$ ,  $F_6^6(0.05) = 4.284$ .

**Table XIII**—ANOVA table for Au of standard and C tablets.

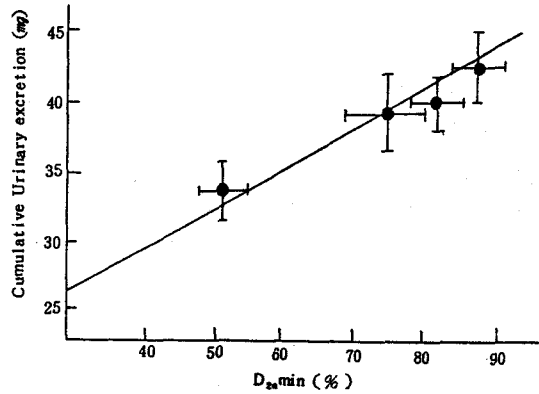
| Variation sources       | df | SS      | MS     | F      |
|-------------------------|----|---------|--------|--------|
| Between subjects        | 7  | 1309.26 | 187.04 | 267.20 |
| Between group           | 1  | 406.23  | 406.23 | 2.69   |
| Subject/group           | 6  | 903.03  | 150.51 | 215.01 |
| Intra subject variation |    |         |        |        |
| period                  | 1  | 2.81    | 2.81   | 4.01   |
| Drug                    | 1  | 213.75  | 213.75 | 305.36 |
| Residual                | 6  | 4.22    | 0.70   |        |
| Total variation         | 15 | 1530.04 |        |        |

$F_6^1(0.05) = 5.987$ ,  $F_6^6(0.05) = 4.284$ .

X) 구간에서 유의차가 없어 교차시험이 성립하였으나 피험자 및 군내 피험자간에 유의차가 있어서 대체차가 있었다.  $\lambda = 1.694$ 로서  $1-\beta \geq 0.8$ 을 만족하지 못했으며  $\Delta = 0.398$ 으로  $\Delta \leq 0.2$ 을 만족하지 못했다. 따라서 검출력을 0.8보다 크게 하기 위해서는 1군에 피험자수가 12명 이상 필요하였다.

**Au**

누적 요증배설-시간곡선(Fig.3)하에서 구한 A, B, C 정제의 Au 평균치는 표준정제의 각각 96.07, 95.98, 84.71%로 모두 20%이내였다. 분산분석결과(Table X I - XIII) 모든 정제에서 구간에서는 유의차가 없었으나 피험자간, 군내 피험자간 및 약제에 유의차가 있어 대체차가 심하였다. 각 정제에서  $\lambda = 15.246, 21.135, 20.200$ 으로  $1-\beta \geq 0.8$ 을 만족하



**Fig. 4.**—Relationship between  $D_{20\min}$  and cumulative urinary excretion of isoniazid tablets.  
 $y = 0.182x + 25.74$  ( $r = 0.9698$ ).

였으며  $\Delta = 0.044, 0.032, 0.033$ 으로  $\Delta \leq 0.2$ 을 모두 만족하였다. 95% 신뢰한계는 각각  $3.0 \leq \delta\% \leq 9.4, 4.2 \leq \delta\% \leq 8.9, 14.9 \leq \delta\% \leq 19.7$ 로 모두 20%이내로 바람직하였다.

**$D_{20\min}$ 과 AUC,  $C_{\max}$  및 Au와의 상관관계**

$D_{20\min}$ 과 AUC 및  $C_{\max}$ 와의 상관관계는 상관계수가 각각 0.6829, 0.6159로 낮았으나 Au와는 회귀직선이  $y = 0.182x + 25.73$ 으로 상관계수가 0.9698로 유의성( $p < 0.05$ )있는 상관관계를 나타냈다.

**고 찰**

생물학적 동등성 시험결과를 평가하기 위해서는 확실적인 평가기준에만 따를 수가 없으며, 얻어진 실험결과에 약물의 약리작용과 약물동태 등을 참고하여 종합적인 판정을 해야 한다. 일본의 경우 판정 기준을  $1-\beta \geq 0.8, \Delta \leq 0.2$ 을 택하고 있으나 시험약물의 특성, 생체내 이용율 측정상 불가피한 요소 등을 감안하여 유효성 및 안전성에 영향을 주지 않은 한 받아 들이고 있다.<sup>34)</sup>

isoniazid는 간에서 초회통과효과를 받아 개체에 따라 신속대사형과 지연대사형으로 나누며<sup>30)</sup>이 차이는 간에서 N-acetyltransferase의 활성에 따라 달라지며 반감기도 이 효소의 활성에 따라 크게 좌우되므로<sup>35)</sup>  $T_{\max}$ 와 Au의 분산분석결과 대체차가 심하였다. 그러므로 isoniazid 정제는 AUC와  $C_{\max}$ 에서는 검출력을 높이기 위해 1군에 8명 이상으로 피험자수를 증가하면 되겠지만  $T_{\max}$ 에서는 상

당히 많은 피험자가 필요하므로, 이러한 대사항을 고려하여 신속 및 지연대사항으로 분류하여 생물학적 동등성시험을 하려는 적은 피험자수로 검출력을 높일 수 있다고 사료된다. 그러나 Au는 1군 4명에서 생물학적 동등성을 나타내고 있으며 또한 용출율과도 유의성있는 상관관계를 나타내고 있으므로, 용출시험으로 대신할 수 있다고 사료된다.

결 론

화학적 동등성인 시판 4종의 isoniazid A, B, C 및 D(표준제제)정제의 생물학적 동등성을 평가하기 위해 용출시험과 교차시험법에 의해 500mg 경구투여 후, AUC, C<sub>max</sub>, T<sub>max</sub>, Au 및 용출율과의 상관관계를 검토한 결과는 다음과 같다.

1. T<sub>75%</sub>는 A, B 및 D 정제에서 20분 이내였으나 C 정제는 50분 이내였다.
2. AUC는 각 정제의 평균치가 표준제제(D 정제)의 20% 이내였다. A 정제는 검출력이 0.8 이하로 1군에 피험자가 7명 이상 필요하며, B, C 정제는 검출력이 0.8 이상이고 신뢰한계는 B 정제에서 20% 이내였으나 C 정제에서는 20% 이상이었다.
3. C<sub>max</sub>는 각 정제의 평균치가 표준제제의 20% 이내였다. A 정제는 검출력이 0.8 이상이었으나 신뢰한계가 20% 이상이었으며, B, C 정제는 0.8 이하로 1군에 피험자가 각각 7명, 8명 이상 필요하였다.
4. T<sub>max</sub>는 A, C 정제의 평균치가 표준제제의 20% 이내였으나 B 정제는 20% 이상이었다. A, C 정제는 검출력이 0.8 이하로 1군에 피험자가 각각 10명, 12명 이상 필요하였다.
5. Au는 A, B, C 정제의 평균치가 표준제제의 20% 이내였다. 모든 정제에서 검출력이 0.8 이상이었고, 신뢰한계는 20% 이내였다.
6. D<sub>20min</sub>과 Au 사이에는  $y=0.182x+25.73$  ( $r=0.9698$ )의 유의성있는 상관관계를 나타냈다.

문 헌

1) Patrick, J.M., Thoma, S.F., George, A.D. and Rajani, B.B.: Influence of tablet dissolution on furosemide bioavailability, *Pharmaceut. Res.*, **4**, 150-153 (1987).

2) Martin, K.T. and Marrin, C.M.: In vivo-in vitro correlation with a commercial dissolution simulator II: Papaverine, phenytoin and sulfisoxazole, *J. Pharm. Sci.*, **72**, 681 (1983).

3) Ku, Y.S.: Enhancement of dissolution from pharmaceutical preparation of hydrophobic drugs (II), *J. Korean Pharm. Sci.*, **13**, 100 (1983).

4) Ku, Y.S. and Huh, J.W.: Enhancement of dissolution rates of indomethacin solvent deposited on excipients by solvent deposition method, *J. Korean Pharm. Sci.*, **12**, 74 (1982).

5) Kim, J.K. and Ur, K.N.: The study on dissolution rate of polymorphs of piperacillin monohydrate, *J. Korean Pharm. Sci.*, **15**, 186 (1985).

6) Choi, Y.W., Lee, C.H., Kim, J.H. and Kim, J.K.: Study on relative bioavailability of doxycycline hydrate and doxycycline-L-methylenelysin, *J. Korean Pharm. Sci.*, **14**, 189 (1984).

7) Yamazaki, T. and Uro, K.: Bioavailability and development of sustained release dosage formes, *J. Korean Pharm. Sci.*, **15**, 221 (1985).

8) Koh, I.B., Shin, S.C. and Lee, Y.B.: Enhancement of dissolution properties of ketoprofen from ground mixtures with chitin or chitosan, *J. Korean Pharm. Sci.*, **16**, 366 (1986).

9) Lee, C.K., Song, I.J., Choi, J.Y. and Suh, S.W.: Some factors influencing the dissolution rate of lorazepam formulations, *J. Korean Pharm. Sci.*, **11**, 16 (1981).

10) Han, K., Lee, M.H. and Kim, S.K.: Pharmaceutical studies on improved bioavailability of indoprofen by cyclodextrin complexation (II), *J. Korean Pharm. Sci.*, **14**, 19 (1984).

11) Park, W.S., Kim, H.J. and Kim, K.S.: Dissolution rates of indomethacin preparations, *J. Korean Pharm. Sci.*, **13**, 104 (1983).

12) Park, K.H., Lee, M.H. and Kim, N.D.: The study on the bioavailability of the phenytoin products, *Yakhak Hoeji*, **30**, 14 (1986).

13) Lee, C.K. and Kim, J.B.: Studies on bioavailability of rifampicin, *J. Korean Pharm. Sci.*, **14**, 105 (1984).

14) Yazigi, A.E. and Samchuk, R.J.: In vitro-in vivo correlation and dissolution studies with oral theophylline dosage forms, *J. Korean Pharm. Sci.*, **74**, 161 (1985).

15) Choi, J.S., Kim, K.O. and Burm, J.P.: Studies on bioavailability of commercially available sulfamethox-

- azole and trimethoprim tablets in rabbits, *J. Korean Pharm. Sci.*, **17**, 135-139 (1987).
- 16) Koh, I.B. and Lee, Y.B.: Dissolution behavior and relative bioavailability of commercially available sulfisoxazole tablets in humans, *J. Korean Pharm. Sci.*, **17**, 1227-133 (1987).
  - 17) Macdonald, H., Pisano, F., Burger, J., Dornbush, A., and Pelcak, E.: Physiologic availability of various tetracyclines, *Clinical Medicine*, December (1969).
  - 18) Attila, M., Kahela, P., Panelisu, M., Yrjana, T., Tikkanen, R. and Aaltonen, R.: Comparative bioavailability of two commercial preparations of carbamazepine tablets, *Europ. J. Clin. Pharmacol.*, **15**, 421 (1979).
  - 19) Farina, P.R., Macgregor, T.R., Horhota, S.T. and Keirns, J.J.: Relative bioavailability of cholorthalidone in humans after single oral doses, *J. Pharm. Sci.*, **74**, 995 (1985).
  - 20) Sotirpoulos, J.B., Deutsch, T. and Plakogiannis, F.M.: Comparative bioavailability of three commercial acetaminophen tablets, *J. Korean Pharm. Sci.*, **70**, 422 (1981).
  - 21) Lee, C.K. and Kim, J.B.: Studies on the bioavailability of acetaminophen tablets, *J. Korean Pharm. Sci.*, **11**, 12 (1981).
  - 22) Gillespie, W.R., Disanto, A.R., Monovich, R.E. and Albert, K.S.: Relative bioavailability of commercially available ibuprofen oral dosage forms, *J. Pharm. Sci.*, **71**, 1034 (1982).
  - 23) Hollister, L.E., Curry, S.H., Derr, J.E. and Kanter, S.L.: Plasma levels and urinary excretion of four different dosage forms of chlorpromazine, *Clin. Pharmacol. Therap.*, **11**, 49 (1969).
  - 24) Powell, M.L., Weisberger, M., Gural, R., Chung, M., Patrick, J.E. and Symchowicz, S.S.: Comparative bioavailability and pharmacokinetics of three formulations of albuterol, *J. Pharm. Sci.*, **74**, 217 (1985).
  - 25) Butes, T.R. and Sequeira, J.A.: Bioavailability of micronized griseofulvin from corn oil in water emulsion, aqueous suspension, and commercial tablet dosage forms in humans, *J. Pharm. Sci.*, **64**, 793 (1975).
  - 26) Lloyd, B.L., Greenblatt, D.J., Allen, M.D., Harmatz, M.S. and Smith T.W.: Pharmacokinetics and bioavailability of digoxin capsules, solution and tablets after single and multiple doses, *Am. J. Cardiology*, **42**, 129 (1978).
  - 27) Iwainsky, H., Siebert, H. and Peukert, D.: Zum Stoffwechsel des isonikotinsaurehydrazid and Sinerivate in makroorganismus, *Zeitsch. Tubert.*, **109**, 327 (1956).
  - 28) Vivien, J.N., Thiber, R. and Lepeuple, A.: Recent studies on isoniazid., *Adv. Tuberc. Res.*, **18**, 148 (1972).
  - 29) Hughes, H.B.: On the metabolic fate of isoniazid, *J. Pharmacol. Exper. Therap.*, **109**, 444 (1953).
  - 30) Evans, D.A.P., and Manley, K.A.: Genetic control of isoniazid metabolism in man, *Br. Med. J.* **13**, 485 (1960).
  - 31) Higuchi, T., and Brochman-Hanssen, E.: Pharmaceutical analysis, Interscience publishers, New York. 580p (1961).
  - 32) Lauener, H. and Favez, G.: The inhibition of isoniazid in activation by means of PAS and benzoyl-PAS in man. *Am. Rev. Resp. Dis.*, **80**, 26 (1959).
  - 33) Kim, J.B.: The inactivation of isonicotinic acid hydrazide, *J. Korean Pharm. Sci.*, **9**, 1 (1979).
  - 34) 국립보건안전연구원, 의약품의 생물학적 동등성시험에 관한 연구(2), 과학기술처, p.88(1988).
  - 35) Evans, D.A.P. and White, T.A.: Human acetylation polymorphism, *J. Lab. Clin. Med.*, **63**, 394 (1964).