

속용성 정제간의 용출유사성에 대한 통계학적 고찰

조정환 · 이세희 · 김희선 · 오승열[†]

숙명여자대학교 약학대학
(2000년 1월 31일 접수)

Statistical Consideration on the Similarity in Dissolution Profile of Two Fast Releasing Tablets

Jung-Hwan Cho, Se-hee Lee, Hee-sun Kim and Seung-youll Oh[†]

College of Pharmacy, Sookmyung Women's University, Seoul 140-742, Korea

(Received January 31, 2000)

ABSTRACT—We have studied the dissolution kinetics of two fast releasing tablets in four media, and the similarity of dissolution profiles was compared using 3 methods. Two of the methods were introduced from statistical algorithm of distance methods, which are maximum distance and Mahalanobis distance. The dissolution kinetics were also analysed using FDA method for similarity evaluation, and the results were compared with those obtained using the distance methods.

Keywords—Dissolution, Cisapride, Similarity factor, Maximum distance method, Mahalanobis distance method

1999년 9월 17일부로 우리나라의 의약품법에 관한 복지부의 최종안이 확정되었다. 이 의약품법 안에 따르면 일정 범위의 의약품, 즉 USP DI Vol. 3의 B code 의약품 (국내 생산 31 성분, 321품목)에 대해서는 생물학적 동등성 시험을 통과한 경우에 한하여 의사의 상품명 처방에 대하여 약사의 대체조제를 허용하기로 규정하였다. 그러나 많은 종류의 의약품에 대해 단기간 내에 생물학적 동등성 시험이 이루어질 수 없기 때문에 이 시험이 완료되기까지의 경과조치로서 동일한 용출거동을 보이는 제제간에는 의약품간의 사전협의의 통하여 대체조제를 허용할 수 있도록 하였다.

그러므로 비교용출시험을 통한 제제간의 용출의 동등성을 어떻게 판단할 것인지 그 기준 또는 방법의 확립은 매우 중요하며 시급한 일이다. 최근 우리나라의 식품의약품청(KFDA)에서도 일본후생성의 “생물학적 동등성 시험 가이드라인”의 용출시험 부분을 참고로 용출동등성에 대한 기준안을 확정지었다.¹⁾ 그러나 이 기준에 의한 용출거동의 동등성 판정 (Acceptance criteria of equivalence of dissolution profiles) 기준은 single point 또는 double point에서의 평균용출을 비교하는 것으로서 다소 서술적이고 엄격한 통계적 방법이 적용되지 않고 있다고 판단된다. 한편 미국 식품의약품청 (FDA)의 기준을 살펴보면 전체 용출 profile이 유사(similar)하거나 용출시험의 각 sampling point에서의 값이 유사하

면 용출이 동등하다고 판단하는데 그 구체적인 통계학적인 방법으로 model independent approach using a similarity factor, model independent multivariate confidence region procedure 그리고 여러 가지 model independent 방법을 사용하고 있다.²⁾

본 연구에서는 국내에서 판매되고 있는 속용성 정제 중 연구에 사용될 모델정제로 시사프라이드의 두 가지 시판 제품을 선택하여 이 정제로부터의 용출패턴을 4가지 용매조건에서 실시하고 두 가지의 새로운 통계학적 유사성 판단방법 (Maximum Distance Method-Student's t-Statistics 및 Mahalanobis Distance Method-Hotelling's T²-Statistics)을 이용하여 용출실험에서 얻은 두 제제간의 용출 profile간의 유사성을 분석하였으며 또한 이 결과를 FDA의 통계학적인 유사성 판단 방법 중 Similarity factor를 이용한 model independent approach와 비교하여 보고자 하였다. 따라서 본 논문의 목적은 어떤 기준을 만들자는 것이 아니며 주어진 용출시험의 조건에서 두 제제를 동일하게 시험해서 그 결과의 유사성을 판단할 수 있는 통계적 방법론의 적용가능성을 판단하기 위한 것이다.

실험방법

시약 및 기기

시판되고 있는 2가지 시사프라이드 정제 A (J사 제품, Lot No. 5803) 및 B (K사제품, Lot No. KG 02)를 구입

[†]본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로
Tel : 02)710-9563, E-mail : syoh@pharmacy.sookmyung.ac.kr

하여 각각 표준제제 및 시험제제로 하여 실험을 실시하였다. 용출액으로 사용된 액은 다음과 같이 제조하였다. 인공위액은³⁾ NaCl (Sigma Co., MO, U.S.A.) 2.0 g에 HCl (덕산화학, 서울) 7.0 ml 및 물을 넣어 1 l로 하였고 0.001N HCl 용액은⁴⁾ HCl 90 μ 에 물을 넣어 1 l로 하였으며 pH 4.0 용액 (McIlvaine buffer)은⁵⁾ 0.05M의 Na₂HPO₄ (Junsei Chem. Co., Japan)와 0.025M citric acid (Wako Pure Chem. Co., Japan) 에 물을 넣어 1 l로 하여 제조하였다. 시사프라이드의 표준액은 시사프라이드 일수화물 (Janssen Korea, 안산) 14.5 mg을 메탄올에 녹여 25 ml로 하고 이 액 1 ml을 취해 용출액을 넣어 50 ml로 하였다. 용출실험은 Fine Inst. Co. (안산, 경기도)의 DST-600A 용출시험기를 이용하여 실시하였고 시사프라이드의 정량은 UV/Visible spectrophotometer (Pharmacia, Ultrospec-200, Uppsala, Sweden)를 이용하여 275 nm에서 실시하였다.⁶⁾ pH 측정에는 Corning사 (NY, U.S.A.)의 pH meter 320을 사용하였고 시료의 여과에 사용된 syringe filter는 Sartorius사 (Goettingen, German)의 RC membrane, 0.45 μ m를 사용하였다.

System validation

용출실험을 실시하기 전에 먼저 USP Dissolution Calibrator, salicylic acid (non-disintegrating type) 및 prednisone tablet (disintegrating type)을 이용하여 용출시험 시스템의 validation을 실시하였다. 실험에 사용된 salicylic acid 및 prednisone tablet은 각각 Lot N 및 Lot L로서 30분 후에 용출된 약물 %를 조사하여 그 허용범위와 비교하여 apparatus의 suitability를 결정하였다.⁷⁾ Non-disintegrating type의 경우 다음의 조건에서 실험을 실시하였다. 시험액으로는 900 ml 0.05M phosphate buffer pH 7.4 \pm 0.05 (37 \pm 0.5 $^{\circ}$ C)를 사용하였고 패들법 (apparatus 2)을 이용하여 100 rpm에서 30 min 동안 용출 시킨 후 295 nm에서 정량하였다. Salicylic acid 표준액 조제는 salicylic acid secondary standard 16.6 mg을 에탄올 1 ml에 녹인 후 0.5 ml을 취해 용출액으로 50 ml를 채워 제조하였다. Disintegrating type의 경우에는 다음의 조건에서 실험을 실시하였다. 시험액으로는 물 900 ml (37 \pm 0.5 $^{\circ}$ C)을 사용하였고 패들법 (apparatus 2)을 이용하여 50 rpm에서 30 min간 용출 시킨 후 242 nm에서 정량하였다. Prednisone 표준액 조제는 prednisone secondary standard 13.9 mg을 에탄올 10 ml에 녹인 후 1 ml를 취해 물 50 ml를 채워 제조하였다.

용출시험

USP apparatus 2 (패들법) 방법을 사용하여 4가지의 용출

액에서 두 제제 (정제 A, 정제 B)의 용출시험을 실시하였다.⁸⁾ 용출액의 온도는 37 \pm 0.1 $^{\circ}$ C로 허용범위 (37 \pm 1 $^{\circ}$ C) 이내였으며 패들 회전수도 100 rpm 및 50 rpm에서 timer와 counter를 이용해 측정할 때 회전수 \pm 1%로 허용범위 (회전수 \pm 4%) 이내였다. Table I에 실험조건 및 용출액이 요약되어 있다.

통계처리

실험에 사용된 모든 통계처리는 data processing용 제4세대 언어인 MATLAB 5.3(MathWorks, U.S.A.)을 이용하여 프로그램을 작성하여 실시하였다.

결 과

System validation

Salicylic acid 정제 (Lot N) 6개를 이용한 system validation 실험 결과 30분 동안 평균 21.7 \pm 3.3%가 용출되었다. Lot N의 경우 100 rpm에서 30분 후 17-26% 용출되면 system이 적합하다고 판정되는데³⁾ 위 연구결과 21.7%가 용출되어 기준범위에 포함됨을 알았다. 한편 disintegrating type인 prednisone 정제 (Lot L) 6개를 이용한 system validation 실험 결과 30분 동안 평균 21.7%가 용출되었다. Lot L의 경우 50 rpm에서 30분 후 38-48% 용출되면 system이 적합하다고 판정 (The United States Pharmacopeial Convention, Inc.)되는데 46.4%가 용출되어 기준범위에 포함되었다. 이상의 결과는 system이 용출연구에 적합함을 알려준다.

인공위액-100 rpm에서의 비교용출실험

인공위액-100 rpm에서의 용출실험 결과가 Figure 1에 나타나 있다. 제형A (표준제제)의 경우 약 10분에 100% 용출되었으며 제형B (시험제제)의 경우에는 약 30분 경과 후에 100%가 용출되었다.

인공위액-50 rpm에서의 비교용출실험

인공위액-50 rpm에서의 용출실험 결과가 Figure 2에 나타

Table I-Dissolution Medium and Condition Used in the Experiment

장 치	Apparatus 2 (패들법, USP)			
속 도 (rpm)	100	50	100	100
용 출 액	인공위액	인공위액	0.001N HCl 용액	pH 4.0 McIlvaine buffer
시료채취시간 (min)	5, 10, 15, 30, 45, 60, 120			

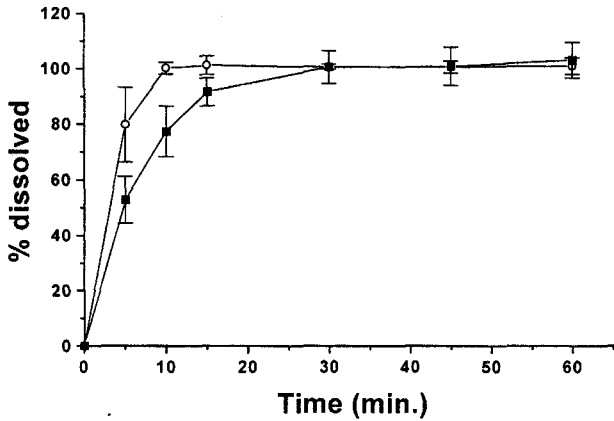


Figure 1—Comparative dissolution profile of tablet A and B in simulated gastric fluid at 100 rpm. Each point represents mean ± S.D. (n=12). Key: ○; Tablet A, ■; Tablet B.

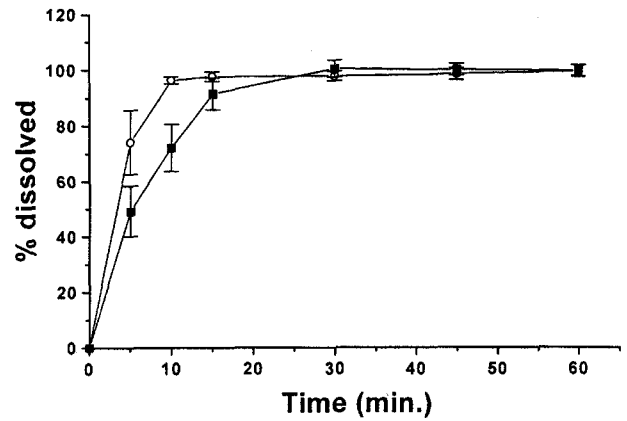


Figure 3—Comparative dissolution profile of tablet A and B in 0.001N HCl solution at 100 rpm. Each point represents mean ± S.D. (n=12). Key: ○; Tablet A, ■; Tablet B.

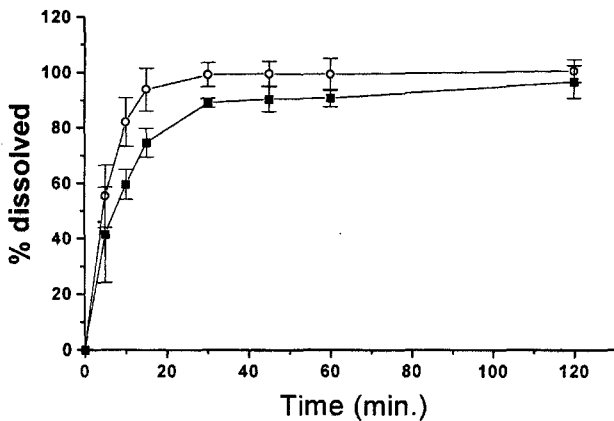


Figure 2—Comparative dissolution profile of tablet A and B in simulated gastric fluid at 50 rpm. Each point represents mean ± S.D. (n=12). Key: ○; Tablet A, ■; Tablet B.

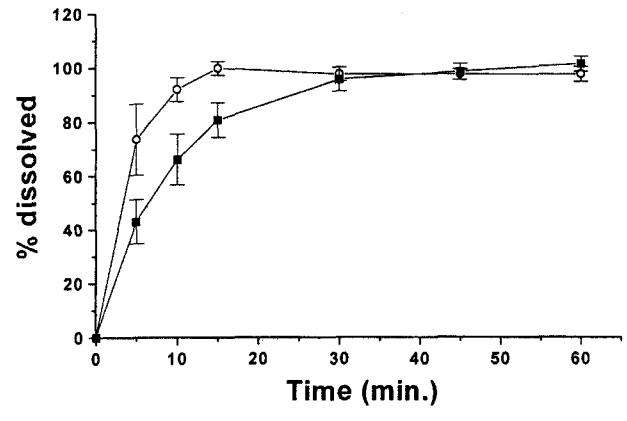


Figure 4—Comparative dissolution profile of tablet A and B in pH 4 McIlvaine buffer solution at 100 rpm. Each point represents mean ± S.D. (n=12). Key: ○; Tablet A, ■; Tablet B.

나 있다. 두 제형 모두 100 rpm에서 보다 용출속도가 늦어졌으며 제형A의 경우 약 25분, 제형B의 경우에는 약 120분에 각각 100%가 용출되었다.

0.001N HCl 용액에서의 비교용출실험

0.001N HCl 용액 (100 rpm)에서의 용출실험 결과가 Figure 3에 나타나 있다. 제형A의 경우 약 10분에 100% 용출되었으나 제형B의 경우에는 30분 정도가 경과되어야 100%가 용출되었다.

pH 4 buffer 용액에서의 비교용출실험

pH 4 McIlvaine buffer 용액 (100 rpm)에서의 용출실험 결과가 Figure 4에 나타나 있다. 제형A의 경우 약 15분에 100% 용출되었으나 제형B의 경우에는 30분 이상이 경과되어야 100%가 용출되었다.

이론적 배경

Maximum Distance Method-Student's t-Statistics

표준군의 용출곡선에 대해서 다음과 같은 식에 의해서 평균용출곡선 및 표준편차용출곡선을 계산한다. 식에서 n은 표준군의 용출곡선의 수를 의미하며 i는 용출시험중 농도를 결정 한 시점들을 의미하며, $x_{tm,ij}$ 는 표준군의 용출곡선에서 j번째 시료의 i시점의 용출량(표시량에 대한 %로 표시)을 의미하며 $\bar{x}_{tm,i}$ 및 $s_{tm,i}$ 는 i시점의 용출량의 평균 및 표준편차를 의미한다.

$$\bar{x}_{tm,i} = \frac{1}{n} \sum_{j=1}^n x_{tm,ij}$$

$$s_{tm,i} = \left[\frac{1}{n-1} \sum_{j=1}^n (x_{tm,ij} - \bar{x}_{tm,i})^2 \right]^{1/2}$$

이러한 평균용출곡선 및 표준편차용출곡선을 이용하여 시험군의 용출곡선을 scaling한다. 이는 시험군의 용출곡선이 표준군의 평균용출곡선으로부터 표준군의 표준편차의 몇 배만큼 벗어나 있는지에 대한 척도가 된다. 다음식에서 $x_{unk,ij}$ 는 시험군의 j 번째 시료의 i 시점의 용출량을 의미하며 $x_{st,ij}$ 는 scaling된 시험군 자료가 된다.

$$x_{st,ij} = \frac{x_{unk,ij} - \bar{x}_{trn,i}}{s_{trn,i}}$$

표준군의 평균용출곡선으로부터의 시험군의 각 시료들의 용출곡선의 maximum distance($d_{max,j}$)는 $d_{max,j} = \max(|x_{st,ij}|)$ 로 결정하고 이에 대한 probability level (시험군의 용출곡선이 표준군의 용출곡선과 유의성 있는 차이를 보이지 않을 확률)은 다음의 식으로 구한다.

$$t_{calc,j} = d_{max,j} \sqrt{\frac{1 \cdot n_{trn}}{1 + n_{trn}}}$$

이 $t_{calc,j}$ 값으로부터 표준군과 비교해서 reject(표준군과 유의성 있는 차이를 보이는 시료)가 아닐 확률($p_{calc,j}$)을 two-tailed t-distribution probability로 계산하여 $p_{calc,j} < 0.01$ 이면 "significantly different", $0.01 \leq p_{calc,j} < 0.05$ 이면 "marginally different" 또는 "outlier"라 하고 $p_{calc,j} \geq 0.05$ 이면 "not significant"로 하였다. 즉, 시험군의 용출곡선과 표준군의 평균적인 용출곡선과의 대응되는 측정시점간의 최대 거리가 유의성 있는 차이가 없는데, 차이가 있는 것(reject)으로 불확률을 계산하여 표준군에 대한 시험군의 용출곡선의 동등성 여부를 판정하고자 한 것이다.

Mahalanobis Distance Method-Hotelling's T^2 -Statistics

Mahalanobis Distance는 다변량적인 거리의 측정법으로 용출곡선을 작성시에 농도를 결정한 시점의 개수를 p 라고 한다면 p 차원 공간에서의 표준군의 용출곡선은 하나의 점으로 표현될 것이며 표준군의 여러 용출 곡선은 다변량 정규 분포를 이루게 된다(Dot cloud).⁹⁾ 이 분포의 중심점은 다변량 평균(multivariate mean, \bar{S}_{trn})으로 얻어지고 분포의 p 차원에서의 부피는 분산-공분산 행렬(variance-covariance matrix, Σ)에 의해서 주어진다. 이를 이용하여 시험군의 각 용출곡선이 나타내는 p 차원에서의 점이 가지는 거리를 다음의 식으로 계산하고 Mahalanobis Distance라고 한다. 이 거리를 기준으로 Hotelling의 T^2 -Statistics를 계산하고 표준군과 비교해서 reject(표준군과 유의성 있는 차이를 보이는 시료)가 아닐 확률($p_{calc,j}$)을 F-distribution probability로 계산하여 $p_{calc,j} < 0.01$ 이면 "significantly different", $0.01 \leq p_{calc,j} < 0.05$

이면 "marginally different" 또는 "outlier"라 하고 $p_{calc,j} \geq 0.05$ 이면 "not significant"로 하였다. 식에서 p 는 용출곡선의 용출량 측정시점의 개수이고 n 은 표준군에 사용된 시료의 개수이다. 즉, 이 방법에서는 시험군의 용출곡선들과 표준군의 용출곡선들을 p 차원 공간상의 점들로 표시하고 표준군이 가지는 p 차원 공간상의 분포모델에 따라 시험군의 용출곡선들이 유의성 있는 차이가 없는데, 차이가 있는 것(reject)으로 불확률을 계산하여 표준군에 대한 시험군의 용출곡선의 동등성 여부를 판정하고자 한 것이다.

$$d_{st}^2 = (S_{st} - \bar{S}_{trn})^T \Sigma^{-1} (S_{st} - \bar{S}_{trn})$$

$$T^2 = \frac{d_{st}^2 \cdot (n - p)}{(n - 1) \cdot p}$$

FDA의 Similarity factor를 이용한 model independent approach

미국 FDA에서는 다음의 식에 따라서 Difference factor (f_1) 및 Similarity factor(f_2)를 계산하여 용출곡선의 유사성을 판정하는 것으로 되어있다. 즉, $0 \leq f_1 \leq 15$ 이거나 $50 \leq f_2 \leq 100$ 이면 표준군의 용출곡선과 시험군의 용출곡선이 동등한 것으로 판정한다. 이 방법은 용출곡선들의 평균적인 곡선의 값만을 이용하여 판단하는 것으로 표준군의 용출곡선들 및 그에 따른 시험군의 용출곡선들의 확률적 분포에 대한 정보를 전혀 사용하고 있지 않아서 통계적인 분포모델에 따른 유의성 있는 차이가 없는 경우에도 두 용출곡선이 다르다는 결론을 가져올 우려가 있다. 식에서 R_t 및 T_t 는 용출량 측정 시점 t 에서의 표준군 및 시험군의 용출량의 평균적인 값을 의미하며 n 은 용출량을 측정할 시점의 개수가 된다.

$$f_1 = \frac{\sum_{t=1}^n |R_t - T_t|}{\sum_{t=1}^n R_t} \cdot 100$$

$$f_2 = 50 \cdot \log_{10} \left\{ \left[1 + \frac{1}{n} \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2 \right]^{-0.5} \cdot 100 \right\}$$

고 찰

용출실험을 통해 얻어진 결과를 Maximum Distance Method-Student's t-Statistics 및 Mahalanobis Distance Method-Hotelling's T^2 -Statistics 방법에 의해 분석하여 두 제제 간의 용출 profile간의 유사성을 조사하였다. 또한 이 결과를

FDA의 통계학적인 유사성 판단 방법 중 similarity factor를 이용한 model independent approach 와 비교하였다.

번 시료를 제외하고는 통계적으로 유의성있는 차이를 보이고 있고 Mahalanobis distance법에 따라서는 모든 시료가 통계적으로 표준군에 대해서 유의성있는 차이를 보이고 있어서 두 제제의 용출곡선은 동등하다고 볼 수 없다고 사료된다.

인공위액-100 rpm에서의 용출유사성

인공위액-100 rpm 조건에서 용출유사성에 대해 상기의 방법에 따른 통계학적 계산 및 판정 결과가 Table II에 나타나 있다. 미국 FDA의 기준에 따르면 f_1 으로는 차이가 없으나 f_2 로는 차이가 있는 것으로 나타나며, 거리법에 따른 probability level에 의해서는 Maximum distance법에 따라서는 4

인공위액-50 rpm에서의 용출유사성

인공위액-50 rpm 조건에서 용출유사성에 대해 상기의 방법에 따른 통계학적 계산 및 판정 결과가 Table III에 나타나 있다. 미국 FDA의 기준에 따르면 f_1 및 f_2 의 값이 각각

Table II—Statistical Analysis of the Similarity in Dissolution Profile. Dissolution Medium was Artificial Gastric Fluid and the Rotation Speed was 100 rpm

No.	Maximum Distance <i>t</i> -Statistics			Mahalanobis Distance Hotelling's T^2 -Statistics		
	Distance	Probability	Decision	Distance	Probability	Decision
1	8.8711	0.0000	<i>Sig. Diff.</i>	19.6470	0.0002	<i>Sig. Diff.</i>
2	5.6472	0.0012	<i>Sig. Diff.</i>	20.1080	0.0002	<i>Sig. Diff.</i>
3	3.3774	0.0459	<i>Marginal</i>	10.5220	0.0064	<i>Sig. Diff.</i>
4	2.0615	0.3662	<i>Not Sig.</i>	8.8805	0.0151	<i>Marginal</i>
5	10.1870	0.0000	<i>Sig. Diff.</i>	26.2480	0.0000	<i>Sig. Diff.</i>
6	7.9171	0.0001	<i>Sig. Diff.</i>	19.8910	0.0002	<i>Sig. Diff.</i>
7	10.3840	0.0000	<i>Sig. Diff.</i>	21.3280	0.0001	<i>Sig. Diff.</i>
8	7.7855	0.0001	<i>Sig. Diff.</i>	19.5350	0.0002	<i>Sig. Diff.</i>
9	7.4236	0.0001	<i>Sig. Diff.</i>	14.0830	0.0013	<i>Sig. Diff.</i>
10	11.5030	0.0000	<i>Sig. Diff.</i>	25.7010	0.0000	<i>Sig. Diff.</i>
11	4.6274	0.0059	<i>Sig. Diff.</i>	14.1530	0.0013	<i>Sig. Diff.</i>
12	10.0220	0.0000	<i>Sig. Diff.</i>	20.5710	0.0002	<i>Sig. Diff.</i>
f_1 , Difference Factor				10.57		
f_2 , Similarity Factor				41.24		

Table III—Statistical Analysis of the Similarity in Dissolution Profile. Dissolution Medium was Artificial Gastric Fluid and the Rotation Speed was 50 rpm

No.	Maximum Distance <i>t</i> -Statistics			Mahalanobis Distance Hotelling's T^2 -Statistics		
	Distance	Probability	Decision	Distance	Probability	Decision
1	2.7076	0.1602	<i>Not Sig.</i>	5.1630	0.2824	<i>Not Sig.</i>
2	2.4813	0.2277	<i>Not Sig.</i>	5.1673	0.2818	<i>Not Sig.</i>
3	2.5655	0.2002	<i>Not Sig.</i>	3.6677	0.5808	<i>Not Sig.</i>
4	2.8843	0.1206	<i>Not Sig.</i>	3.4717	0.6302	<i>Not Sig.</i>
5	1.6319	0.6665	<i>Not Sig.</i>	3.9113	0.5218	<i>Not Sig.</i>
6	3.7496	0.0287	<i>Marginal</i>	4.4334	0.4077	<i>Not Sig.</i>
7	3.6266	0.0352	<i>Marginal</i>	4.2403	0.4476	<i>Not Sig.</i>
8	3.2093	0.0706	<i>Not Sig.</i>	6.7775	0.1235	<i>Not Sig.</i>
9	2.5181	0.2153	<i>Not Sig.</i>	4.4695	0.4006	<i>Not Sig.</i>
10	2.3225	0.2882	<i>Not Sig.</i>	6.6799	0.1297	<i>Not Sig.</i>
11	3.1418	0.0790	<i>Not Sig.</i>	5.6341	0.2216	<i>Not Sig.</i>
12	2.7855	0.1415	<i>Not Sig.</i>	3.4504	0.6356	<i>Not Sig.</i>
f_1 , Difference Factor				15.24		
f_2 , Similarity Factor				42.83		

0~15, 50~100의 범위에서 벗어나고 있어서 표준군의 용출 곡선과 시험군의 용출곡선이 차이가 있는 것으로 나타나, 두가지의 거리법에 따른 probability level에 의해서는 표준군의 용출곡선에 대한 대조군의 용출곡선이 유의성 있는 차이를 보이지 않는 것으로 나타나는데 이 경우에는 표준군의 용출곡선들의 분산이 다소 크기 때문인 것으로 사료된다.

에 따른 통계학적 계산 및 판정 결과가 Table IV에 나타나 있다. FDA의 기준에 따르면 f_1 으로는 차이가 없으나 f_2 로는 차이가 있는 것으로 나타나며, 거리법에 따른 probability level에 의해서는 2번 시료이외에는 통계적으로 유의성있는 차이를 보이고 있어서 두 제제의 용출곡선은 동등하다고 볼 수 없다고 사료된다.

0.001N HCl 용액에서의 용출유사성

0.001N HCl 용액에서의 용출유사성에 대해 상기의 방법

pH 4.0 buffer에서의 용출유사성

pH 4.0 buffer에서 용출유사성에 대해 상기의 방법에 따른

Table IV—Statistical Analysis of the Similarity in Dissolution Profile. Dissolution Medium was 0.001N HCl Solution and the Rotation Speed was 100 rpm

No.	Maximum Distance			Mahalanobis Distance		
	t-Statistics			Hotelling's T^2 -Statistics		
	Distance	Probability	Decision	Distance	Probability	Decision
1	26.2260	0.0000	Sig. Diff.	66.2800	0.0000	Sig. Diff.
2	2.7754	0.1246	Not Sig.	6.0037	0.0872	Not Sig.
3	12.4550	0.0000	Sig. Diff.	33.7970	0.0000	Sig. Diff.
4	18.7740	0.0000	Sig. Diff.	48.1110	0.0000	Sig. Diff.
5	20.6370	0.0000	Sig. Diff.	44.8670	0.0000	Sig. Diff.
6	25.8210	0.0000	Sig. Diff.	58.9280	0.0000	Sig. Diff.
7	22.5000	0.0000	Sig. Diff.	52.4720	0.0000	Sig. Diff.
8	19.9080	0.0000	Sig. Diff.	46.9390	0.0000	Sig. Diff.
9	25.0920	0.0000	Sig. Diff.	54.2880	0.0000	Sig. Diff.
10	18.8550	0.0000	Sig. Diff.	41.0580	0.0000	Sig. Diff.
11	21.0420	0.0000	Sig. Diff.	46.8900	0.0000	Sig. Diff.
12	22.1760	0.0000	Sig. Diff.	48.5270	0.0000	Sig. Diff.
f_1 , Difference Factor				10.59		
f_2 , Similarity Factor				41.94		

Table V—Statistical Analysis of the Similarity in Dissolution Profile. Dissolution Medium was pH 4.0 McIlvaine Buffer Solution and the Rotation Speed was 100 rpm

No.	Maximum Distance			Mahalanobis Distance		
	t-Statistics			Hotelling's T^2 -Statistics		
	Distance	Probability	Decision	Distance	Probability	Decision
1	5.7702	0.0010	Sig. Diff.	8.3242	0.0207	Marginal
2	5.2023	0.0024	Sig. Diff.	8.4874	0.0189	Marginal
3	3.4987	0.0375	Marginal	4.7688	0.1991	Not Sig.
4	4.2559	0.0107	Sig. Diff.	5.8700	0.0952	Not Sig.
5	6.8681	0.0002	Sig. Diff.	9.1300	0.0132	Marginal
6	9.8968	0.0000	Sig. Diff.	13.3790	0.0018	Sig. Diff.
7	8.7610	0.0000	Sig. Diff.	12.0790	0.0031	Sig. Diff.
8	6.2245	0.0006	Sig. Diff.	6.7330	0.0543	Not Sig.
9	7.3981	0.0001	Sig. Diff.	9.7617	0.0094	Sig. Diff.
10	8.1553	0.0000	Sig. Diff.	11.2490	0.0045	Sig. Diff.
11	9.1396	0.0000	Sig. Diff.	12.3270	0.0028	Sig. Diff.
12	11.6380	0.0000	Sig. Diff.	14.7150	0.0010	Sig. Diff.
f_1 , Difference Factor				14.67		
f_1 , Similarity Factor				37.05		

통계학적 계산 및 판정 결과가 아래의 Table V에 나타나 있다. FDA의 기준에 따르면 f_1 으로는 차이가 없으나 f_2 로는 차이가 있는 것으로 나타나며, 거리법에 따른 probability level에 의해서는 Maximum distance법에 따라서는 시험군의 모든 시료가 통계적으로 유의성있는 차이를 보이고 있고 Mahalanobis distance법에 따라서는 3, 4, 8번 시료이외에는 통계적으로 표준군에 대해서 유의성있는 차이를 보이고 있어서 두 제제의 용출곡선은 동등하다고 볼 수 없다고 사료 된다.

결 론

미국 FDA의 기준에 따라서 사용된 4가지의 용출실험 조건에서 Difference factor(f_1) 및 Similarity factor(f_2)를 기준으로 고려할 때 인공위액 50 rpm의 경우를 제외하고는 Difference factor(f_1)로는 용출곡선에 차이가 없는 것으로 나타나고 Similarity factor(f_2)로는 용출곡선에 차이가 있는 것으로 확인되며, 거리법으로는 인공위액-50 rpm의 경우를 제외하고는 대부분의 시험군의 시료들의 용출곡선이 표준군의 용출곡선에 대해서 통계적으로 유의성 있는 차이를 뚜렷이 보이고 있다. 인공위액 50 rpm의 경우는 표준군의 분산이 비교적 큰 것이 유의성 있는 차이를 보이지 않는 이유로 사료되며 모든 경우에 있어서 표준군은 시험군에 비해서 용출의

속도가 일관성 있게 빠르게 나타나고 있다.

문 헌

- 1) 일본후생성(의약심 제 487호), 후발의약품의 생물학적 동등성 시험 가이드라인, *Iyakuhin Kenkyu*, 29, 312-326 (1998).
- 2) FDA, Center for drug evaluation and research, Guidance for industry, *Dissolution testing of immediate release solid oral dosage forms* (1997).
- 3) 대한약전 일반시험법, 12장 봉해시험법, *대한약전(제7개정)*, pp. 92-96 (1999).
- 4) 대한약전 일반시험법, 12장 용량분석용표준액, *대한약전(제7개정)*, pp. 413-444 (1999).
- 5) JP Part 1. General test, 59.(1) Reference stanadrds etc., *JP 13*, pp. 116 (1996).
- 6) European pharmacopoeia, 3rd Ed., pp. 641-642 (1997).
- 7) USP dissolution calibrator (Lot L, Lot N), The United States Pharmacopoeial Convention, Inc., Rockville, MD, U.S.A. (1999).
- 8) USP chapter <711> Dissolution, *USP 24*, pp. 1941-1943 (2000).
- 9) N.K. Shah and P.J. Gemperline, Combination of the Mahalanobis distance and residual variance pattern recognition techniques for classification of near-infrared reflectance spectra, *Anal. Chem.*, **62**, 465-70 (1990).