

## 용출규격 설정을 위한 생물약제학적분류체계 개념 활용

사홍기<sup>†</sup> · 이경신\* · 백민선\*

이화여자대학교 약학대학, \*식품의약품안전청 의약품평가부  
(2006년 5월 9일 접수 · 2006년 5월 22일 승인)

### Implementation of Biopharmaceutics Classification System Concepts in Developing Dissolution Tests

Hongkee Sah<sup>†</sup>, Kyung-sin Lee\* and Minsun Baek\*

College of Pharmacy, Ewha Womans University, Seodaemun-gu, Seoul 120-750, Korea

\*Korea Food & Drug Administration, Eunpyung-gu, Seoul 122-704, Korea

(Received May 9, 2006 · Accepted May 22, 2006)

**ABSTRACT** – The objective of this study was to investigate the dissolution patterns of a variety of orally administered drug products available on the market. It aimed to understand their dissolution behaviors on the basis of the biopharmaceutics classification system (BCS) concept. On the tenets of BCS, several active pharmaceutical ingredients were selected: fluoxetine hydrochloride (class I), naproxen sodium (class II), pyridostigmine bromide (class III), furosemide (class IV) and simvastatin (class IV). Typical dissolution media used in this study were pH 1.2, pH 4 & 6.8 phosphate buffers, and water. In cases, particular dissolution media specified in the KP and/or USP were used. Dissolution patterns of fluoxetine hydrochloride and pyridostigmine bromide products were characterized by their rapid release. In addition, their dissolution characteristics were relatively unaffected by the type of a dissolution medium. Similar dissolution patterns were observed with pH 1.2, pH 4 & 6.8 phosphate buffers and water. By sharp contrast, poor dissolution patterns were noticed with naproxen sodium products, when pH 1.2 and pH 4 phosphate buffer were used. Improvements in its dissolution were achieved by switching the dissolution media to pH 6.8 phosphate buffer or water. Unsatisfactory dissolution data also were observed with a simvastatin product, when it was subject to dissolution tests by use of a surfactant-free pH 1.2, pH 4 & 6.8 phosphate buffers and water. All the release patterns reported in this study were best understood when BCS concepts were implemented. Our results demonstrated that a BCS-based drug classification should be considered first to choose a dissolution test/method and set up dissolution specification.

**Key words** – Biopharmaceutics classification system, Dissolution test, Bioequivalence

용출시험은 제품 로트/배치간의 균일성, 생산공정의 발리 데이션, 제품 안정성, 제제 조성 개발, 약물방출기전 조사에 유용하다.<sup>1,2)</sup> 또한 제품허가 후 제제 조성/생산공정/생산지/생산장비/배치크기의 변경에 따른 제품 동등성 여부판단에 단초를 제공하며, 서방성제제의 생체외·내 연관성(in vitro-in vivo correlation) 설정에 활용된다.<sup>3-6)</sup> 최근에는 경구용 성형제제의 생물약제학적분류체계(biopharmaceutics classification systems; BCS)까지 용출시험이 적용되는 추세에 있다. 과학적 타당성에 바탕을 둔 BCS는 미국식품의약품안전청에 의해 2000년 8월 공포되었는데, 그 이후로부터 생물학적동등성시험에 대한 새로운 패러다임을 제공하여 의약품 규제과학 분야에 중요한 영향을 미치고 있다.<sup>7)</sup> BCS에 따르면 투

여 약물용량이 250 mL 이하의 다양한 pH를 지닌 수용액 모두에 잘 녹으면 높은 용해도를 지닌 것으로 정의한다. 그리고 경구 투여 시 약물 투여량의 90% 이상이 장관을 투과하는 경우 투과성이 높은 약물로 규정하고, 그렇지 않은 경우에는 낮은 투과성을 지닌 것으로 규정한다. 이러한 규정에 따라 BCS 제 1군은 ‘높은 투과성과 높은 용해성’을, 제 2군은 ‘높은 투과성과 낮은 용해성’을, 제 3군은 ‘낮은 투과성과 높은 용해성’을, 그리고 제 4군은 ‘낮은 투과성과 낮은 용해성’을 지닌 약물을 지칭하고 있다. BCS 규정의 핵심은 좁은 안전역을 지니지 않는 제 1군 약물을 포함하는 제제가 만약 0.1 N-HCl 용출액을 사용하는 용출시험에서 30분 이내에 약물의 85% 이상이 용출되어지면, 인체를 대상으로 하는 생물학적동등성시험을 면제받을 수 있다는 사실이다. 초기 BCS 도입 시기의 경우에는 기 허가된 경구용 속방성/서방성 성형제제에 변경사항이 발생하였을 때 변경 전·후 제품의

<sup>†</sup>본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로  
Tel : 02)3277-4367, E-mail : hsah@ewha.ac.kr

동등성여부를 용출시험을 통하여 판별하는데 활발히 이용되어졌다. 하지만 최근 외국에서는 제네릭의약품 개발 허가 시, 생물학적동등성시험을 실시하지 아니하고, 상기에 언급한 용출시험만으로 대조약과의 동등성 여부를 판단하는 쪽으로 그 적용영역을 넓혀가고 있는 추세이다. 이러한 관리를통하여 불필요한 생체내 시험을 생략하여 제네릭의약품 개발을 위한 소요경비를 경감시키는 효과를 기대할 수 있다.

상기에서 언급한 사항들을 고려할 때, 올바른 용출시험 조건의 설정이 제품의 방출성상 및 제품간의 동등성 적합여부 판정에 아주 중요함을 인지할 수 있다. 그러므로 제조사가 제품 개발을 할 때, 올바른 용출규격을 설정하도록 하는 것이 바로 제제개발팀의 가장 중요한 업무 중의 하나에 속한다. 처음 제제개발팀에서 용출규격을 설정할 때 다양한 용출 시험조건에서 실험하여 제품 변화 여부를 가장 민감하게 규명할 수 있는 용출시험조건을 선택하여야 할 것이다. 이러한 작업 도중, 제 1군과 3군과 같이 잘 녹는 약물을 포함하는 제품의 경우에는 용출시험법을 손쉽게 설정할 수 있겠지만, 잘 녹지 않은 제 2군과 4군 약물을 함유하는 제품에 대하여서는 적절한 용출시험법 설정이 매우 까다로울 수 있음을 추론할 수 있다. 왜냐하면, 제 2군과 4군의 경우 용출과정이 약물의 생체내 투입속도를 결정짓는 율속단계이기 때문이다. 현재 문헌에 발표된 경구용 일반제제의 용해성 및 투과성 정

보를 조사하여 BCS에 따른 약물분류를 Tables I과 II에 요약하여 정리하였다.<sup>4,8,9)</sup> Table I은 약물의 투과성과 용해성에 대한 신뢰성있는 데이터를 근거으로 약물을 BCS 분류기준에 따라 표시한 것이다. 이에 반해 Table II의 경우에는, 비록 완벽하진 않지만 현재 알려진 약물의 용해성 및 투과성 정보를 바탕으로 약물을 BCS에 따라 분류한 것이다. 본 실험에서는 Table I을 근거로 하여 시중에서 유통되고 있는 제 1, 2, 3 그리고 4군에 속하는 대표적인 제품들을 선택하였다. 이들을 사용하여 국내 의약품동등성시험관리규정에 명시된 '수용성 일반 의약품을 위한 4가지 용출액'을 사용하였을 때 BCS 분류별 제품의 용출 특성을 파악하고자 하였다. 또한 속방성 제품의 용출규격 및 시험법 설정 시 BCS 개념을 어떻게 활용할 수 있는지에 대하여 검토하고자 하였다.

**실험 방법**

**시약 및 기기**

염산플루옥세틴 캡슐(3 제품; 제 1군), 나프록센 나트륨 정제(2 제품; 제 2군), 브롬화피리도스티그민 정제(제 3군), 푸로세미드 정제(제 4군) 그리고 심바스타틴 정제(제 4군) 모두를 시중에서 구입하였다. 각 제품의 표준품 및 기타 원충액 제조에 필요한 제 1인산나트륨/갈슘, 제 2인산나트륨/갈

**Table I—Classification of Orally Administered Drug Products According to the BCS: Reliable Solubility and Permeability Data Are Available to the Public**

제 1 군 (class I)	제 2 군 (class II)
amiloride hydrochloride, cyclophosphamide digoxine, doxycycline hydrochloride, fluoxetine levodopa, carbidopa, metronidazole phenobarbital barbiturate, phenoxymethylpenicilline prednisolone, primaquine, propranolol, riboflavin salbutamol sulfate, stavudine, theophylline	carbamazepine, dapsone, griseofulvin, ibuprofen naproxen, nifedipine, nitrofurantoin, phenytoin sulfamethoxazole, trimethoprim valproic acid
제 3 군 (class III)	제 4 군 (class IV)
abacavir, acetylsalicylic acid, acyclovir, allopurinol ascorbic acid, atenolol, captopril, chloramphenicol cimetidine, sodium cloxacillin, codeine phosphate colchicine, ergotamine tartarate, hydrochlorothiazide levothyroxine, metformine, methyldopa, promethazine propylthiouracil, pyridostigmine bromide, thiamine	aluminium hydroxide, furosemide indinavir sulfate, nelfinavir mesilate ritonavir, saquinavir freebase, saquinavir mesylate simvastatin

**Table II—Classification of Orally Administered Drug Products According to the BCS: Their Complete Solubility and/or Permeability Data Are Missing**

제 1 군 (class I)	제 2 군 (class II)
amoxicillin, benznidazole, diethylcarbamazepine ethosuximide, isoniazid, lithium carbonate nicotinamide, norethisterone, proguanil, pyridoxine	nalidixic acid, praziquantel, rifampicin
제 3 군 (class III)	제 4 군 (class IV)
biperiden hydrochloride, didanosine erogocalciferol, erythromycin stearate ethambutol hydrochloride, methotrexate sodium neostigmine bromide, nifurtimox, reserpine	acetazolamide, azathioprine

슘, 염산, 수산화나트륨, 이산화망간, 황산라우릴나트륨염, 그리고 인산은 Sigma사(St. Louis, MO, 미국)와 The United States Pharmacopeial Convention Inc.(Rockville, MD, 미국)에서 구입하였다. 아세트니트릴, 디에틸아민, 그리고 다른 모든 용매는 분석시약급을 사용하였다. 본 연구를 위하여 HPLC(LC 10vp system, Shimadzu, Kyoto, 일본), 적분계(SCL-10Avp, Shimadzu, Kyoto, 일본), 용출기(랩파인 모델 DST-810, 안양, 경기도, 한국), pH 측정기(Model 440, Corning Korea Company, Ltd., 서울, 한국), 그리고 자외선 분광광도계(Ultaspec 2100 Pro, Amershan Biosciences, Buckinghamshire, 영국) 등의 기기를 사용하였다.

### 용출액의 종류

국내 비교용출시험 규정에 따른 용출액 4가지(pH 1.2, pH 4.0, pH 6.8 및 물)를 900 mL씩 사용하여 용출시험을 실시하였다.<sup>10)</sup> 이때 각각의 용출액은 대한약전 8개정에 명시된 규정에 따라 제조하였다. 심바스타틴 및 푸로세미드 정제의 경우에는, 앞서 언급한 4가지 종류의 용출액이외에도, 미국약전에 수록된 용출액을 사용하였다.

### 용출시험 검체의 수

대조약과 시험약의 용출양상을 비교하기 위해서는 각각 12개의 검체를 사용하여 용출시험을 실시해야 한다. 하지만 제조사에서 완제품 출하시험을 위한 품질시험으로 용출시험을 실시할 때 우선 6개의 검체를 대상으로 용출시험을 실시한다. 본 연구에서는 제품들의 용출양상 비교보다는 주어진 용출액에서의 용출양상 관측에 주안점을 두었기에, 모든 경우 시험약 검체의 용출시험 개수로써 6개를 사용하였다.

### 염산플루옥세틴 캡셀 용출시험

용출기는 제 2법인 패들법을 이용하여 50 rpm의 속도로 실험하였다. 시간에 따라 채취한 용출액 1 mL에 인산디에틸아민 현탁액 400  $\mu$ L를 넣고 섞은 후, 아래의 HPLC 조건에 따라 분석하였다(본 분석에 사용한 인산디에틸아민 현탁액은 아세트니트릴 250 mL을 적당한 용기에 넣고 디에틸아민 1 mL을 넣은 후 인산으로 pH 3.5로 조정하여 제조하였다. 시간의 경과에 따라 침전이 발생하므로 제조 후 24시간 이내에 사용하였다). 컬럼은 Shiseido Capcell Pak CN(4.6 $\times$ 150 mm)을 사용하였고 이동상은 물, 아세트니트릴과 디에틸아민을 600:400:4의 부피비로 섞은 후 인산으로 pH 3.5로 맞춘 용액을 사용하였다. 용출시험이 개시된 후 채취한 5 mL의 검체에 인산디에틸아민 현탁액 2 mL을 가하여 섞은 시료 50  $\mu$ L를 HPLC에 주입한 후 이동상의 유속을 2.0 mL/min으로

유지시켰다. 컬럼으로부터 유출되는 약물을 UV 226 nm에서 흡광도를 측정하고, 미리 작성한 표준검량곡선을 이용하여 약물 농도를 산출하였다.

### 나프록센 나트륨 정제 용출시험

용출기는 제 2법인 패들법을 이용하여 50 rpm의 속도로 실험하면서, 시간에 따라 채취한 용출액을 희석하여, UV 332 nm에서 흡광도를 측정하였다. 미리 작성된 표준검량곡선을 이용하여 검체에서의 약물농도를 산출하였다.

### 브롬화피리도스티그민 정제 용출시험

용출기는 제 2법인 패들법을 이용하여 50 rpm의 속도로 실험하면서, 시간에 따라 채취한 용출액을 희석하여 UV 270 nm에서 흡광도를 측정하여 약물의 농도를 계산하였다.

### 푸로세미드 정제 용출시험

용출기는 제 2법인 패들법을 이용하여 50 rpm의 속도로 실험하였다. 국내 비교용출시험 규정에 따른 용출액 4가지 외에도 대한 약전 및 미국약전에 수록된 pH 5.8 인산완충용액을 사용하여 동일한 용출시험을 실시하였다(pH 5.8 인산완충용액을 제조하기 위하여 인산이수소칼륨 27.22 g을 적당량의 물에 녹인 후, 물을 넣어 1000 mL로 하여 0.2 M 인산이수소칼륨액을 제조하였다. 이 액 50 mL을 200 mL의 플라스크에 넣은 후, 0.2 M의 수산화나트륨 3.6 mL을 넣고 물을 넣어 부피를 맞추었다). 용출시험이 개시 후 각 시점에서 채취한 용출액을 희석한 후, UV 274 nm에서 흡광도를 측정하였다. 미리 작성한 표준검량곡선을 이용하여 검체의 약물 농도를 계산하였다.

### 심바스타틴 정제 용출시험

미국약전에 수록된 용출방법에 따라 0.5% 황산라우릴나트륨염을 포함하고 있는 pH 7 인산나트륨완충액(인산농도는 10 mM)을 용출액으로 사용하였다. 용출기는 제 2법인 패들법을 이용하여 50 rpm의 속도로 실험하였다. 각 용출시점에서 채취한 용출액을 미리 세척한 이산화망간 25 mg을 함유한 시험관에 넣고 섞었다. 30분 동안 시험액을 가끔 흔들면서 세워둔 후 원심분리한 상층액을 274 nm에서 흡광도와 257 nm에서 흡광도 차를 이용하여 약물의 용출률을 측정하였다. 앞서 언급한 이산화망간 세척은 다음과 같이 실시하였다: 이산화망간은 10 g을 적당한 용기에 넣고 50 mL의 용출액을 가하여 5분동안 격렬히 진탕한 후 원심분리하였다. 상층액을 버리고 동일한 과정을 첫 번째는 용출액, 두 번째는 물을 사용하여 2회 반복하였다. 이후 이산화망간을 100°C에

서 1시간 동안 건조하였다.

**용출시험 결과의 분석**

각 시험약 검체 6개를 대상으로 각 용출시점에서의 용출률을 측정하였으며 본문에는 결과를 평균±표준편차로 보고하였다.

**결과 및 고찰**

Figures 1, 2 및 3은 국내 의약품동등성시험관리규정의 4가지 용출액을 사용하였을 때 관측된 3가지 염산플루옥세틴

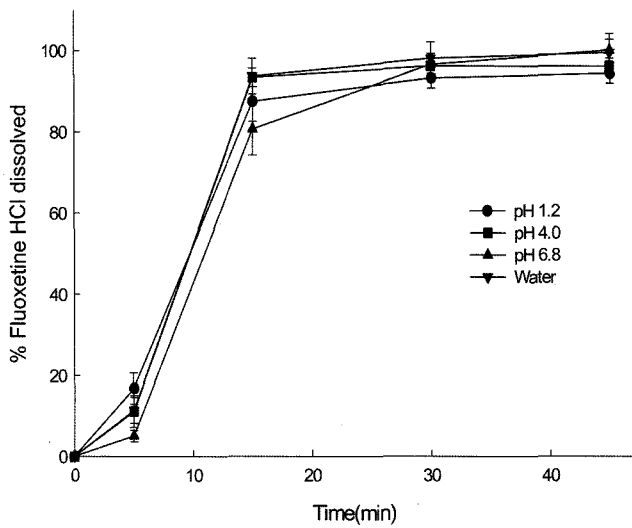


Figure 1—Dissolution profiles of fluoxetine HCl capsules (product A).

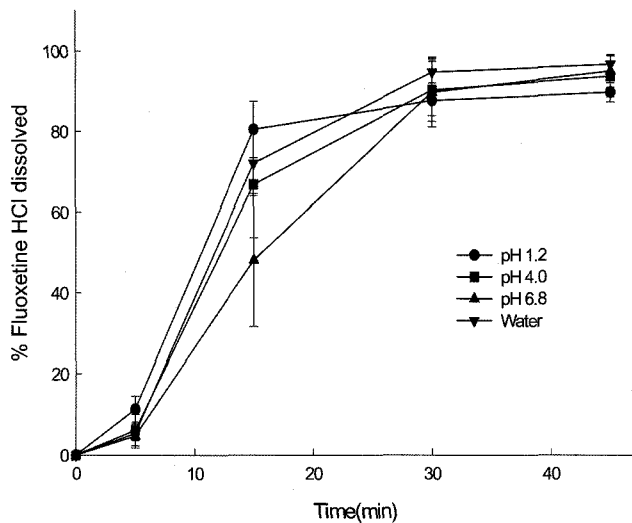


Figure 2—Dissolution profiles of fluoxetine HCl capsules (product B).

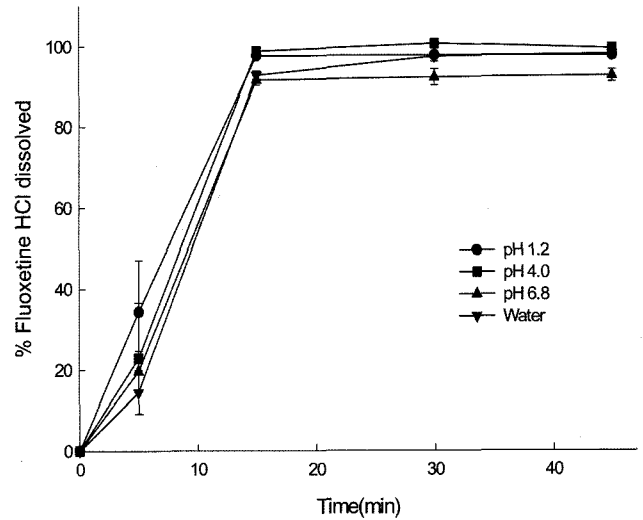


Figure 3—Dissolution profiles of fluoxetine HCl capsules (product C).

20 mg 캡슐(제품 A, B, C)들의 용출패턴을 보여주고 있다. 모든 제품들은 4가지 용출액에서 유사한 용출패턴을 보여주었다. 단, 제품 B의 경우 pH 6.8 인산완충액에서 타 제품들에 비하여 캡슐 붕해가 늦게 발생하여 15분 용출시점에서 상대적으로 낮은 용출률을 보여주었다. 하지만 모든 경우 용출시험 개시 30분 이후에는 90% 이상의 염산플루옥세틴이 용출되어졌다. 염산플루옥세틴은 pH 1과 7.5사이의 다양한 완충용액 및 물에서 높은 용해도를 나타내는 BCS 제 1군에 속한다. 이러한 정상 때문에 본 실험에 사용된 모든 속방성 염산플루옥세틴 캡슐 제품들은 4가지 용출액에서 빨리 용출되는 결과를 보여주었다. 실제로 미국약전에 소개된 염산플루옥세틴의 용출사양은 용출액으로서 물을 사용토록 하고 있다. 그러므로 염산플루옥세틴 제제간의 동등성 여부 또는 제품허가 후 변경사항이 발생하였을 때 변경전·후 제품의 동등성 여부는 4가지 용출액을 사용하는 것보다 한가지 용출액(주로 0.1 N-HCl 또는 물)을 사용하여 30분 이내에 85% 이상이 용출됨을 보여주는 것으로 충분할 것으로 판단되었다.

Figures 4와 5에서는 나프록센 정제의 용출양상이 용출액의 조성에 따라 현저한 영향을 받음을 보여주고 있다. 실제로 나프록센의 경우 BCS 제 2군으로 분류되어져있는데, 그 이유는 투과성은 뛰어나지만 용해도는 pH에 크게 의존하기 때문이다. 나프록센은 약산성 물질에 속하여 pH 1.2 또는 pH 4 완충액에서는 용해도가 현저히 떨어진다. 이로 인하여 pH 1.2 또는 4에서는 약물 용출률은 현저히 줄어드는 반면에, 물이나 pH 6.8 완충용액에서는 높은 용출률을 보여주고 있는 것이다. 그러므로 제 2군에 속하는 제품의 경우 용출규격 사양을 설정할 때 약물용출속도가 용출액 조성에 민감

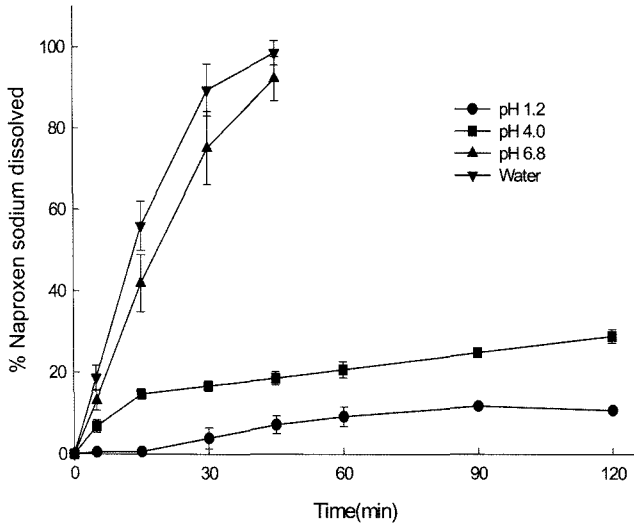


Figure 4-Dissolution profiles of naproxen sodium capsules (product D).

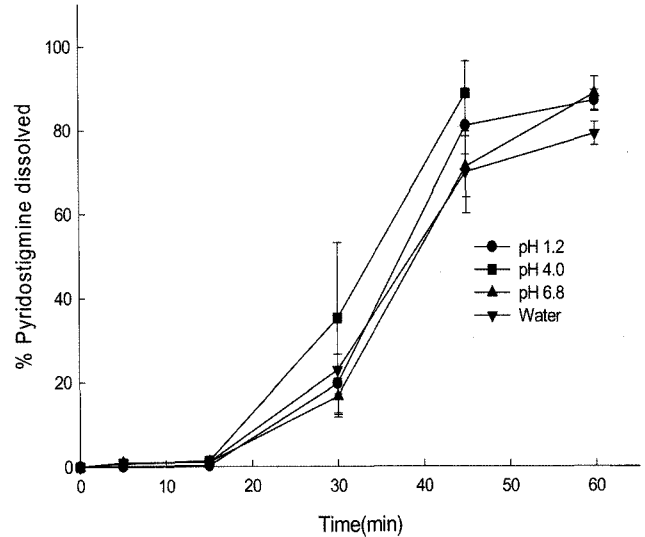


Figure 6-Dissolution profiles of pyridostigmine bromide tablets (product F).

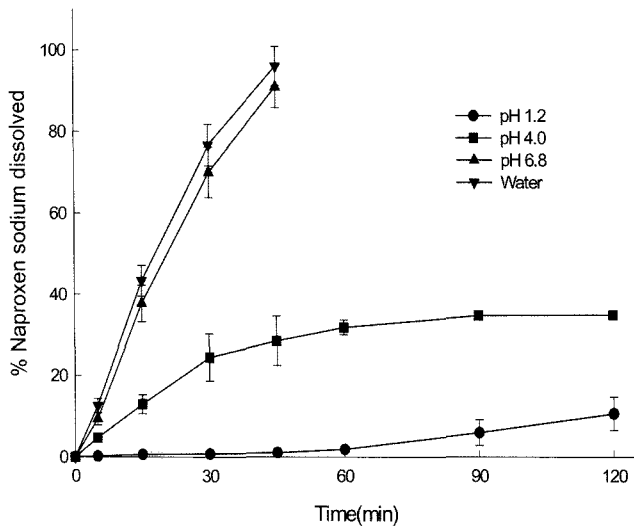


Figure 5-Dissolution profiles of naproxen sodium tablets (product E).

한 영향을 받는다는 것을 주지할 필요가 있다. 동시에 용출액 선정 시 약물에 대한 충분한 용해도를 나타내는 조성을 사용하여야 할 것이다. 왜냐하면, 최종용출률이 낮은 경우 대조군과 시험군의 용출양상을 비교하는 일이 어렵기 때문이다. 실례로, 일본의 경우를 제외하고는,<sup>11,12)</sup> 최종용출률이 70% 미만일 때 대조군과 시험군의 용출양상을  $f_2$  metrics를 적용하는 경우가 드물다.

브롬화피리도스티그민 정제에 대한 용출시험법은 현재 대한 약전에 수록되지 않은 상태이다. 본 실험에서 브롬화피리도스티그민 정제의 용출시험을 4가지 용출액을 사용하여 실시한 결과 모든 경우 약간의 지연시간을 지닌 후, 60분 이

내 약물 대부분이 용출되어짐을 관측할 수 있었다(Figure 6). Table I에 따르면 브롬화피리도스티그민은 BCS 제 3군에 속하므로, 물과 다양한 pH를 지닌 완충용액에서 높은 용해도를 지님을 알 수 있다. 그러므로 4가지 모든 용출액에서 유사한 용출패턴을 보여주고 있는 것이다. 여기에서 유추할 수 있는 것은, 제 3군인 경우 가장 분별력을 지니는 한 가지 용출액을 사용하여 용출사양을 설정하고, 이를 바탕으로 제 품간의 용출동등성 여부를 효과적으로 충분히 판단할 수 있을 것이다. 이는 곧 4가지 이상의 용출액을 사용하는 방법보다, 훨씬 효율적이기 때문에, 실험에 소요되는 경비와 시간을 상당히 감축할 수 있다.

제 4군 약물인 푸로세미드 정제의 경우에는, 제 2군 약물과 마찬가지로, 각 시점에서 관측된 용출률은 사용한 용출액 조성에 커다란 영향을 받았다(Figure 7). 대한 약전과 미국 약전에 수록된 푸로세미드 정제의 용출액인 pH 5.8 인산염 완충액을 사용하여 실험하였을 때에는 pH 6.8 인산염완충액에서보다는 용출속도가 조금 늦어졌으나 물/pH 4.0 인산염 완충액/pH 1.2 용출액을 사용한 경우보다는 빠른 용출속도가 관측되어졌다(Figure 8). 이러한 용출패턴으로 미루어보아 pH 5.8 인산염완충액이 제품 변화를 변별력있게 탐지할 수 있는 훌륭한 능력을 지닌 용출액으로 추정될 수 있었다.

본 연구에 사용된 다른 제 4군 약물인 심바스타틴 정제의 경우, 국내 규정의 4가지 용출액을 사용한 실험 수행 시 문제점이 발생하였다. 첫째로, 실험을 실시한 후 시간에 따라 채취한 용출액에 대하여 이산화탄소를 처리한 흡광도 측정 방법(미국 약전 수재 방법)으로 약물분석을 할 수 없었다.

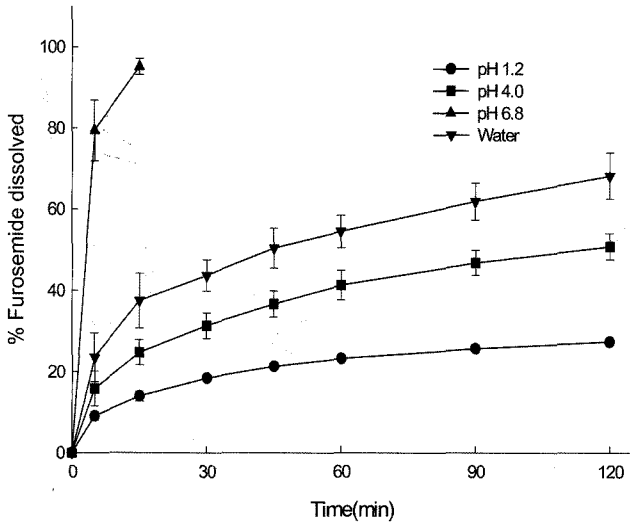


Figure 7-Dissolution profiles of furosemide tablets (product G).

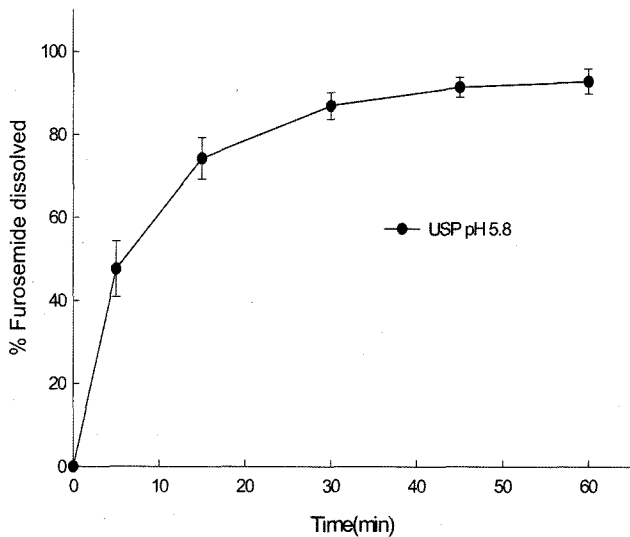


Figure 8-Dissolution profiles of furosemide tablets (product G) observed with the pH 5.8 phosphate buffer recommended in the USP.

또한 심바스타틴은 그들 4가지 용출액을 사용하여 제조한 표준액에서 침전되는 경향을 보여주었다. 하지만 미국약전에 소개된 심바스타틴 용출시험법에 따라 실시하였을 때는 침전이나 분석 등의 문제가 발생하지 않았다. 이때 사용한 용출액은 심바스타틴의 용해도를 증가시키기 위하여 0.5% 황산라우릴나트륨염을 포함하고 있는 pH 7의 인산완충액이었다. 이 조건에서는, Figure 9에서 보여주는 바와 같이, 용출개시 30분에 대부분의 약물은 용출되어짐을 관측할 수 있었다.

미국 식품의약품안전청의 SUPAC-IR 지침서에는 이미 허가받은 제품에 대해 생산배취 크기, 생산지, 생산공정, 생산장비 그리고 제제성분과 조성과 관련하여 변경사항이 발생

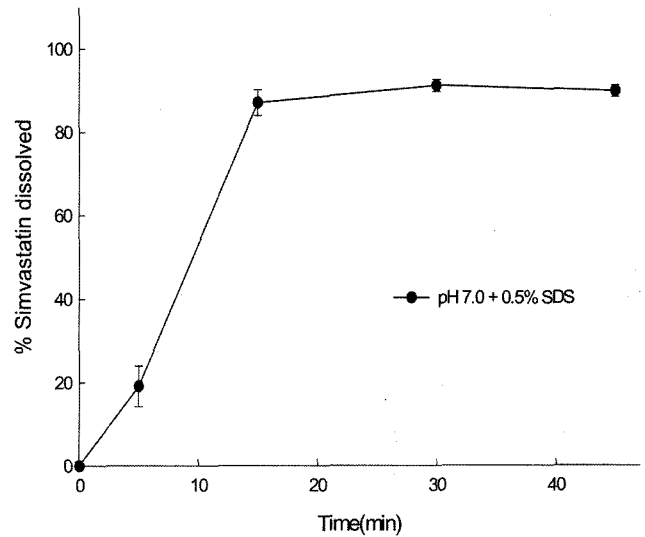


Figure 9-Dissolution profiles of simvastatin tablets (product H). In accordance to the USP monograph of a simvastatin tablet, a 0.5% SDS-containing 10 mM phosphate buffer at pH 7 was used as a dissolution medium.

하였을 때, 변경 전후 의약품동등성을 판단하는 방법으로 용출시험을 활용하고 있다.<sup>3)</sup> 실제로 SUPAC-IR에서 제시된 속방성 경구용 성형제제의 경우 비교용출시험방법으로써 3가지(A, B 및 C) 방법을 채택하고 있다. A와 B 용출시험법은 제 1군과 3군을 대상으로 하며 한 가지 용출액만을 사용하여 변경 전·후 제품간의 용출양상을 비교하도록 하고 있다. 반면에 제 2군에 속하는 제품의 경우 물, 0.1 N-HCl, 그리고 pH 4.5/6.5/7.5 완충용액(총 5가지의 용출액)을 사용하여 여러 시점에서 용출률을 관측하여 용출양상을 비교하도록 하고 있다. 또한 타당한 과학적인 사유가 있을 시에는 계면활성제를 용출액에 첨가하여 용출시험을 실시하도록 하고 있다. 이러한 이유는 제 2군 제품의 경우는 약물 용출이 생체이용률을 결정짓는 중요한 과정이며, 용출양상이 용출액 조성에 따라 민감한 영향을 받기 때문에 위, 장관의 생리적 pH를 포함하는 다양한 용출액(multiple dissolution media)을 사용하여 실험하게끔 권장하고 있는 것이다. 즉 용출이 제품의 생체내 투입속도에 결정적인 영향을 미치는 제품에 대하여서는 변경 전·후 의약품동등성을 판단하기 위하여 보다 엄격하고 다양한 용출시험조건을 사용하게 하는 보수적 기준을 엮을 수 있는 것이다. Figures 4, 5 및 7에 보고된 본 연구의 결과는 앞서 토의된 내용과 일치함을 보여주고 있다.

본 연구결과를 바탕으로 경구용 일반 제제들의 용출시험 설정 시 다음과 같은 사항들에 대한 고려를 추천할 수 있다:

◎ 약물제품을 BCS 규정에 따라 어느 군에 속하는 지를 판단한다. 용출사양 설정 목적으로는 용해도 실험을 통하여

제 1, 3군 vs. 제 2, 4군으로 분류한다. 즉, 용출시험과 관련하여서는, 제 1군과 3군은 서로 구별할 필요가 없으며 마찬가지로 제 2군과 4군을 굳이 별도로 분리할 필요성은 없다고 판단된다.

◎ 제 1군과 3군에 속하는 약물인 경우에는 가장 단순하면서도 재현성있는 용출결과를 보여주는 용출액 한 가지를 선정하면 충분할 것이다. 복잡한 용출액 조성 선택은 불필요하며, 더욱이 용출액에 계면활성제를 첨가하는 것은 적절치 않음을 알 수 있다.

◎ 제 2군과 4군에 속하는 약물인 경우에는 생체의 용출 속도를 생체내 약물투입속도와 연관시킬 수 있거나 또는 실제 생체에 투여하였을 때 약물의 가용화 현상을 대변할 수 있는 용출액을 선정이 중요하다. 약물의 용해도가 낮기 때문에 약물 가용화를 위하여 계면활성제 첨가를 고려할 필요가 있다.

◎ 용출시험 기간 및 검체를 취하는 횟수 역시 BCS 개념을 활용할 수 있다. 제 1군과 3군의 약물제품인 경우 일 시점(single-point) 또는 두 시점(two-point) 사양을 설정할 수 있을 것이다. 특히 15분 이내에 약물의 85%가 용출되는 경우에는 일 시점 사양이 충분할 것이며, 30분이 지나서 약물의 75% 이상이 방출되는 경우에는 두 시점 사양 설정이 바람직할 것이다. 제품성상 규명과 품질관리 사양 설정 시에는 일 시점 사양보다는 두 시점 사양이 훨씬 유용할 것이다. 제 2군과 4군의 약물제품인 경우에는, 일 시점 사양보다는, 최소 두 시점 사양을 설정한다거나 또는 여러 시점에서 용출률을 측정하여 용출양상을 관측할 수 있는 사양 설정이 권고된다.

## 결 론

제품 용출양상의 비동등성을 탐지할 수 있는 분별력있는 용출시험법은 제품 개발, 품질 관리 및 허가변경 전·후 용출동등성 비교에 매우 중요한 역할을 담당한다. 제조사가 최초 제품 개발 시 BCS 개념에 따라 약물 분류하거나 또는 관련 정보를 입수하면, 과학적으로 타당하며 합리적인 용출 시험 및 사양을 설정하는데 커다란 도움이 될 것이다. 본 연구의 결과와 토의된 내용은, 국내 식품의약품안전청 의약품 평가부에서 2005년 2월 발표한 “경구용 의약품의 용출규격 설정 가이드라인”과 함께, 경구용 일반 성형제제의 용출시험 조건과 시험방법 및 기준을 설정하는데 기여할 것으로 사료된다.

## 감사의 말씀

본 연구는 2004년 식품의약품안전청 의약품 품질평가 사업의 일환으로 수행되었기에 이에 감사드립니다.

## 참고문헌

- 1) FDA Guidance for Industry: Dissolution testing of immediate release solid oral dosage forms, August 1997.
- 2) M. Siewert, FIP guidelines for dissolution testing of solid oral products, *Pharm. Ind.*, **57**, 362-369 (1995).
- 3) FDA, Center for Drug Evaluation and Research, Guidance for Industry - Immediate release solid oral dosage forms; Scale-up and postapproval changes: Chemistry, manufacturing, and controls, *in vitro* dissolution testing, and *in vivo* bioequivalence documentation, November 1995.
- 4) H. Sah, S.A. Park, M.O. Yun and S.J. Kang, Scrutiny made to SUPAC-IR dealing with postapproval changes in immediate release solid oral dosage forms, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **34**, 57-71 (2004).
- 5) FDA, Center for Drug Evaluation and Research, Guidance for Industry - Extended release oral dosage forms: development, evaluation, and application of *in vitro/in vivo* correlation, September 1997.
- 6) FDA, Center for Drug Evaluation and Research, Guidance for Industry - SUPAC-MR: Modified release solid oral dosage forms: scale-up and post-approval changes: chemistry, manufacturing and controls, *in vitro* dissolution testing, and *in vivo* bioequivalence documentation, September 1997.
- 7) FDA, Center for Drug Evaluation and Research, Guidance for Industry: Waiver of *in vivo* bioavailability and bioequivalence studies for immediate-release solid oral dosage forms based on a biopharmaceutics classification system, August 2000.
- 8) M. Lindenberg, S. Kopp and J.B. Dressman, Classification of orally administered drugs on the World Health Organization model list of essential medicines according to the biopharmaceutics classification system, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **58**, 265-278 (2004).
- 9) H.H. Blume and B.S. Schug, The biopharmaceutics classification system (BCS): Class III drugs - better candidates for BA/BE waiver, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **9**, 117-121 (1999).
- 10) 식품의약품안전청 고시 제 2002-61호, 의약품동등성시험관리 규정, 2002년 11월.
- 11) 일본국립의약품식품위생연구소(National Institute of Health Sciences), Guideline for bioequivalence studies of generic products, December 1997.
- 12) 일본국립의약품식품위생연구소(National Institute of Health Sciences), Guideline for bioequivalence studies for formulation changes of oral solid dosage forms, February 2000.