

## 레보프라이드 정(레보설피리드 25 mg)에 대한 레보피드 정 의 생물학적 동등성

조혜영 · 강현아 · 문재동<sup>1</sup> · 이용복<sup>†</sup>

전남대학교 약학대학 약품개발연구소 <sup>1</sup>전남대학교 의과대학  
(2002년 4월 16일 접수 · 2002년 5월 15일 승인)

### Bioequivalence of Levopid Tablet to Levopride Tablet (Levosulpiride 25 mg)

Hea-Young Cho, Hyun-Ah Kang, Jai-Dong Moon<sup>1</sup> and Yong-Bok Lee<sup>†</sup>

College of Pharmacy and Research Institute of Drug Development,  
Chonnam National University, Kwangju 500-757, Korea

<sup>1</sup>Medical School, Chonnam National University, Kwangju 501-757, Korea

(Received April 16, 2002 · Accepted May 15, 2002)

**ABSTRACT**—Levosulpiride is the levo-enantiomer form of racemic sulpiride, a benzamide derivative selectively inhibiting dopaminergic D<sub>2</sub> receptors at the trigger zone both in the central nervous system and in the gastrointestinal tract. The purpose of the present study was to evaluate the bioequivalence of two levosulpiride tablets, Levopride (SK Pharmaceutical Co., Ltd.) and Levopid (Dae Won Pharmaceutical Co., Ltd.), according to the guidelines of Korea Food and Drug Administration (KFDA). The levosulpiride release from the two levosulpiride tablets *in vitro* was tested using KP VII Apparatus II method with various different kinds of dissolution media (pH 1.2, 4.0, 6.8 buffer solution and water). Twenty eight normal male volunteers, 23.82±3.26 years in age and 69.13±8.58 kg in body weight, were divided into two groups and a randomized 2×2 cross-over study was employed. After one tablet containing 25 mg of levosulpiride was orally administered, blood was taken at predetermined time intervals and the concentrations of levosulpiride in serum were determined using HPLC method with fluorescence detector. The dissolution profiles of two levosulpiride tablets were very similar at all dissolution media. Besides, the pharmacokinetic parameters such as AUC<sub>t</sub>, C<sub>max</sub> and T<sub>max</sub> were calculated and ANOVA test was utilized for the statistical analysis of the parameters using logarithmically transformed AUC<sub>t</sub> and C<sub>max</sub> and untransformed T<sub>max</sub>. The results showed that the differences in AUC<sub>t</sub>, C<sub>max</sub> and T<sub>max</sub> between two tablets based on the Levopride were -1.17%, 1.20% and -1.09%, respectively. There were no sequence effects between two tablets in these parameters. The 90% confidence intervals using logarithmically transformed data were within the acceptance range of log(0.8) to log(1.25) (e.g., log(0.93)~log(1.07) and log(0.90)~log(1.14) for AUC<sub>t</sub> and C<sub>max</sub>, respectively). The 90% confidence interval using untransformed data was within ±20% (e.g., -19.47 ~16.20 for T<sub>max</sub>). All parameters met the criteria of KFDA guideline for bioequivalence, indicating that Levopid tablet is bioequivalent to Levopride tablet.

**Keywords**—Levosulpiride, Levopride, Levopid, Logarithmic transformation, Bioequivalence, HPLC

레보설피리드(levosulpiride)는 [S(-)-N-(1-ethylpyrrolidin-2-methyl)-2-methoxy-5-sulfamoyl-benzamide]로 위장관 및 중추에 모두 작용하는 도파민 D<sub>2</sub>-수용체 길항제로서 스트레스, 우울, 불안 등과 같은 심리적 원인과 밀접히 관련된 기능성 소화불량에 대해서 우수한 치료효과를 나타내는 위장관 운동 개선제이다. 레보설피리드 경구투여시의 생체이용률은 약 30%이고 최고 혈중 농도에 도달하는 시간은 약 3시간이며 반감기는 6 내지 19시간으로 보고되어 있다.<sup>1)</sup>

국내에서는 SK제약 주식회사와 대원제약 주식회사가 “레

보프라이드 정”과 “레보피드 정”이라는 상품명으로 레보설피리드 정제(레보설피리드 25 mg)를 제조하여 시판하고 있다. 한편, 제제학적으로 동등한 제제나 제제학적으로 대체 가능한 제제의 시판을 위하여거나 의사 또는 치과의사가 처방전에 기재한 의약품의 성분·함량 및 제형이 동일한 다른 의약품으로 대체하여 조제할 수 있게 하기 위해서는 식품의약품안전청이 고시한 생물학적 동등성 시험기준<sup>2)</sup>에 따라 생체시험을 통해 생체이용률에 있어서 통계학적으로 동등하다는 것을 입증하여야 할 필요가 있다.

따라서, 본 연구에서는 대원제약 주식회사가 시판하고 있는 레보설피리드 제제인 “레보피드 정”이 SK제약 주식회사의 레보설피리드 제제인 “레보프라이드 정”과 그 생체이용

<sup>†</sup>본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로  
Tel : 062)530-2931, E-mail : leeyb@chonnam.chonnam.ac.kr

물에 있어서 통계학적으로 동등하다는 것을 입증하기 위해서 생물학적 동등성 시험기준<sup>2)</sup>에 따라 건강한 성인 남자(만 19~36세) 28명을 대상으로 라틴 방격법에 따라 생체내 이용률 시험을 한 후, 얻어진 레보설피리드의 혈청 중 약물농도-시간곡선하 면적(AUC), 최고 혈청 중 농도( $C_{max}$ )와 최고 혈청 중 농도 도달시간( $T_{max}$ )에 대하여  $T_{max}$ 를 제외한 AUC와  $C_{max}$ 는 로그변환한 후 통계검정과 분산분석(ANOVA, analysis of variance)을 통하여 생물학적 동등성을 비교 판정하였다. 아울러, “레보프라이드 정”과 “레보피드 정”에 대하여 대한약전 제 7개정 용출시험법 중 제 2법(패들법)에 따라 비교용출시험을 행하였다. 그리고 본 시험은 식품의약품안전청으로부터 시험계획서의 승인을 얻은 후 시험계획서에 따라 수행되었으며 모든 피험자의 동의를 받아서 이루어졌다.

## 시험방법

### 시약 및 기기

시험에 사용된 시험약은 식품의약품안전청으로부터 허가를 받아 대원제약 주식회사(서울)에서 시판하고 있는 “레보피드 정”(제조번호: B013, 제조일자: 2001. 12. 11, 레보설피리드 25 mg), 대조약은 SK제약 주식회사(서울)에서 시판하고 있는 “레보피드 정”(제조번호: 03501, 사용기한: 2006. 7. 16)으로 레보설피리드를 25 mg 함유하는 정제이었다.

레보설피리드 표준품은 대원제약으로부터 제공받았으며, 내부표준물질로 사용한 tiapride는 Sigma(Sigma Chemical Co., St Louis, MO, 미국)로부터 구입하였다. HPLC용 아세토니트릴, 메탄올(이상 Fisher Scientific Co., Fair Lawn, NJ, 미국), 생리식염수 및 헤파린(이상 중외제약, 서울)은 시판품을, 증류수는 Milli Q(Millipore Co., Milford, MA, 미국)에서 18 M $\Omega$ -cm로 통과시킨 것을 사용하였다. 디클로로메탄, 인산이수소칼륨, 수산화나트륨 및 기타 시약들은 1급 시약들을 사용하였다.

용출시험용 기기로는 용출기(KDT-6, 국제엔지니어링, 한국), 자외선가시부 분광광도계(UV-2401PC, Shimadzu, Tokyo, 일본)를 사용하였으며, 약물분석 기기로는 HPLC용 펌프(LC 10AD, Shimadzu, Tokyo, 일본), LUNA C18(2)(입자경 5  $\mu$ m, 250 mm $\times$ 4.6 mm, Phenomenex Co., CA, 미국), 형광검출기(RF10AXL, Shimadzu, Tokyo, 일본), 주입기(Model 7725, Rheodyne, Cotati, CA, 미국), 적분계(Model Class LC-10, Shimadzu, 일본), 원심분리기(UNION 55R, Hanil Science Industrial Co., 인천, 한국) 및 탁상용 혼합기(G560, Scientific Co., Bohemia, NY, 미국)를 사용하였다.

### 비교용출시험

대조약 “레보프라이드 정”과 시험약 “레보피드 정” 각 6정씩을 취하여 대한약전 제 7개정 용출시험법 중 제 2법(패들법)에 따라 37 $\pm$ 0.5 $^{\circ}$ C에서 50 rpm으로 시험하였다. 용출액은 용출시험 조건에 따라 제 1액(pH 1.2), pH 4.0 시험액, 제 2액(pH 6.8) 및 물 900 ml를 각각 사용하여 5, 10분(pH 1.2, 4.0 시험액), 15분(pH 6.8 시험액), 30, 45, 60, 90분(물)에 용출액을 채취하고 0.45  $\mu$ m 멤브레인 필터로 여과시킨 다음 자외선(가시부 분광광도계(291 nm))를 사용하여 흡광도 측정법에 따라 용출률을 산출하였다.

### 피험자 선정

피험자는 식품의약품안전청이 고시한 생물학적 동등성 시험 기준<sup>2)</sup>에 근거하여 만 19~55세의 건강한 성인 남성 지원자를 공고를 통하여 모집하였다. 35명의 지원자가 이 시험에 대한 설명회에 참석하였다. 이들 중 전남대학교 병원(광주)에서 전문의사의 건강진단을 실시하여 건강인으로 판정된 자 28인을 선정하였다. 피험자로 선정된 사람들의 평균 체중은 69.13 kg, 나이는 만 19~36세(평균 만 23.82세)이었다. 이들로부터 동의를 받은 후 생물학적 동등성 시험을 실시하였다.

모든 지원자는 정해진 투약일 일주일 전부터 항생제 및 진통제 등을 포함한 일체의 약물 복용을 금지 하였을 뿐 아니라 흡연 및 xanthine계 음료 등을 제한 관리하였다. 시험 전날 오후 8시부터 시험 당일 투약 후 4시간까지는 금식시켰다. 또한 시험 기간 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 14인씩 임의로 A, B 2군으로 나누고 제 I기 때 A군에는 대조약인 “레보프라이드 정”을, B군에는 시험약인 “레보피드 정”을 투여하였고 제 II기 때에는 그 반대로 투여하였다. 그러나 제 II기 때 중도탈락자 1명이 발생하여 제 II기에서는 제 2군 피험자 13명에게만 투여하였다. 한편, 레보설피리드의 최종상의 반감기는 경구투여시 6 내지 19시간으로 보고되어 있어<sup>1)</sup> 생물학적 동등성 시험기준 제 18조 제 4항 휴약기간의 산정기준에 따라 충분한 휴약기간을 두고자 6일로 하였다.

피험자들 모두에게 heparin-locked(150 unit/ml) Angiocatheter(JELCO<sup>TM</sup>, 22G, Johnson&Johnson Medical, Pomezia, Italia)를 팔 정맥부위에 설치하고 대조약 또는 시험약 각각 1정씩을 240 ml의 물과 함께 복용시켰다. 다음 각 피험자로

부터 투약직전, 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24 및 36 시간(총 12시점)에 약 5 ml의 혈액을 채취하여 혈구분리용 원심분리관에 넣고 3000 rpm에서 20분간 원심분리한 후 즉시 혈청 분리관을 사용하여 혈청을 채취하고 분석시까지 영하 70°C에서 보관하였다.

채혈 및 피험자의 휴식 등의 모든 일은 전남대학교 병원 산업의학과 외래에서 타인과 격리된 상태에서 이루어졌다.

### 혈청 중 레보설피리드의 정량

혈청 중 레보설피리드 함량은 이미 보고된 레보설피리드 HPLC 분석법<sup>3-5)</sup>을 참고, 다소 수정하여 상기 기기 조건하 실온에서 이동상으로는 아세트니트릴:0.01 M KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (30:70, v/v)(pH 8.5)의 혼합용액을 사용하였으며 유속 0.8 ml/min, 주입량 50 µl 및 형광 검출기(excitation: 300 nm, emission: 365 nm)를 이용하여 정량하였고 다음과 같이 검량선을 작성하였다.

레보설피리드 표준품을 메탄올에 녹여 농도를 1000 µg/ml로 만든 후 냉장 보관시키고, 이 용액을 냉동 보관하였던 blank 혈청으로 희석하여 레보설피리드의 혈청 중 농도가 각각 0, 0.5, 1, 2, 5, 10, 20, 50 및 100 ng/ml씩 되도록 검량선용 표준 혈청액을 조제하였다. 각각의 검량선용 표준혈청액 1.0 ml에 내부표준물질로 tiapride 메탄올 용액(1 µg/ml) 100 µl, 0.1 M NaOH 용액 200 µl 및 0.1 M sodium borate (pH 8.5) 200 µl를 가한 후 3초간 vortexing하였다. 여기에 4 ml의 디클로로메탄을 가하고 2분 동안 vortexing하여 추출한 다음 3000 rpm에서 10분간 원심분리하였다. 수층을 제거하고 유기층을 새 시험관에 옮긴 다음 0.025 M H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 용액 200 µl를 가하고 1분간 vortexing하여 역추출한 다음 3000 rpm에서 5분간 원심분리하였다. 상층 150 µl를 취하여 깨끗한 시험관에 옮긴 다음 0.5 M NaOH 20 µl를 가하고 이 용액 50 µl를 취하여 HPLC에 주입하였다. 여기에서 얻은 내부표준물질의 피이크 면적에 대한 레보설피리드의 피이크 면적비를 구하여 검량선을 작성하였으며 하루에 실험을 5번 시행하여 일내 재현성을 구하였고 연속하여 5일간 실험을 행하여 일간 재현성을 구하였을 뿐만 아니라 2, 10, 50 ng/ml 농도에서 각각 5회 측정하여 정확성을 평가하고 상기 농도에서 물에 대한 평균 추출율을 구하였다.

한편, 혈청 시료의 분석은 먼저 피험자로부터 각 시간별로 채취하여 영하 70°C에 보관했던 혈청 시료를 실온에 방치하여 녹인 후 3초간 진탕한 다음 이 혈청 1.0 ml를 취하여 시험관에 옮기고 여기에 내부표준물질로 tiapride 메탄올 용액(1 µg/ml) 100 µl, 0.1 M NaOH 용액 200 µl 및 0.1 M sodium borate(pH 8.5) 200 µl를 가한 후 상기 검량선

작성을 위한 추출법에 따라 추출하여 얻어진 크로마토그램으로부터 내부표준물질의 피이크 면적에 대한 레보설피리드의 피이크 면적비를 구하여 미리 작성된 검량선에 의해 혈청 시료 중 레보설피리드의 농도를 산출하였다.

### 약물속도론적 파라미터의 분석

“레보프라이드 정” 및 “레보피드 정”을 각각 1정씩 28명의 지원자에게 라틴 방격법에 따른 교차시험법에 따라 경구 투여하여 얻은 각 제품의 혈청 중 약물농도-시간 곡선으로부터 약물속도론적 파라미터인 AUC, C<sub>max</sub> 및 T<sub>max</sub>를 구하였으며, 이들 두 제품에서 각각 얻은 값에 대해 T<sub>max</sub>를 제외한 AUC와 C<sub>max</sub>의 로그변환치를 생물학적 동등성 시험 통계처리용 프로그램인 Equiv Test<sup>6)</sup>를 이용하여 유의수준 α=0.05에서 분산분석을 실시하여 순서효과(sequence effect)를 검증한 후, 각 변동요인간의 유의성 여부를 검토하였고, 90% 신뢰한계를 구하였다. 이때 C<sub>max</sub>와 T<sub>max</sub>는 실측치를 사용하였으며 AUC는 사다리꼴 면적계산 공식을 이용하여 최종 채혈시점까지의 값을 통상의 방법에 따라 구해 사용하였다. 한편, 제 II기 제 2군에서 중도탈락자가 1명 발생한 것을 고려하여 14×13으로 통계처리를 실시하였다.

### 생물학적 동등성 평가

“레보프라이드 정”에 대한 “레보피드 정”의 생물학적 동등성 여부는 식품의약품안전청이 고시한 생물학적 동등성 시험기준<sup>2)</sup>에 따라 AUC, C<sub>max</sub> 및 T<sub>max</sub> 등을 평가하였다.

## 결과 및 고찰

### 비교용출시험

약물의 용출은 생체이용률과 깊은 상관관계가 있으므로 먼저 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 대한약전에 수재된 패들법에 따라 용출시험한 결과를 pH 1.2, 4.0에서는 10분 이내에 pH 6.8에서는 15분 이내에, 물에서는 90분 이내에 대조약과 시험약 모두 85% 이상의 용출률을 나타내었고 두 제제의 용출양상은 거의 차이가 없었으며, FDA guideline<sup>7)</sup>에 따라 계산한 물에서의 similarity factor(f<sub>2</sub>)가 66.04로 나타나 두 제제간의 용출은 차이가 없는 것으로 판단하였다(Figure 1).

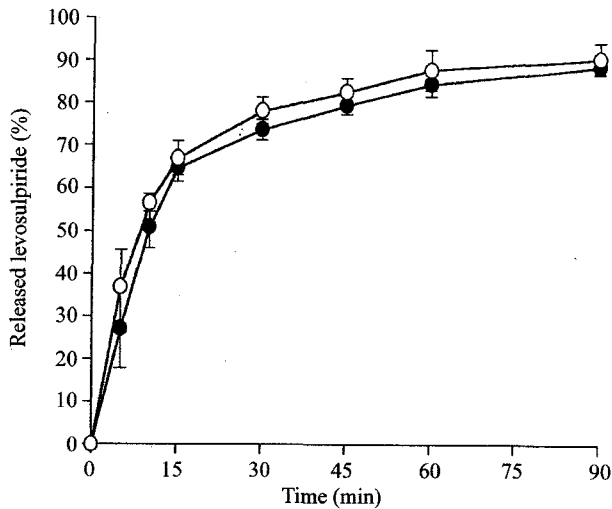


Figure 1—Dissolution profiles of levosulpiride from Levopride tablet (●) and Levoprid tablet (○) in water (n=6, mean±S.D.).

**혈청 중 레보설피리드 정량**

건강 성인의 대조혈청과 대조혈청에 내부표준물질인 tiapride와 레보설피리드를 함께 가한 것 및 레보설피리드 정제 투여 후 1.5시간째의 혈청을 본 시험방법에 따라 HPLC로 분석하여 얻은 크로마토그램을 Figure 2에 나타내었다. 레보설피리드 피이크의 출현시간은 약 5.5분, 내부표준물질 피이크의 출현시간은 약 7.0분이었으며 각 물질의 분리상태는 양호하였다. 신호대 잡음비(S/N ratio)를 3으로 하고 일내 및 일간 변동계수의 크기를 20% 이하로 하였을 때의 정량한계(LOQ, limit of quantitation)는 약 0.25 ng/ml이었으며, 수용액 중 약물을 추출한 것의 평균 피이

Table I—Reproducibility Data for the HPLC Analysis of Levosulpiride in Human serum

Concentration (ng/ml)	Intra-day C.V. (%) (n=5)	Inter-day C.V. (%) (n=5)
0.25	14.13	16.23
0.5	12.31	12.05
1	12.61	9.29
2	13.13	8.40
5	12.52	10.84
10	13.40	4.85
20	7.42	5.76
50	11.82	7.13
100	9.22	12.00

C.V. = 100×S.D./mean.

크 면적에 대한 추출 시료 중 약물의 피이크 면적비로부터 구한 추출회수율(%)은 85.66±4.60이었다. 혈청 시료로부터 구한 레보설피리드의 검량선은 피이크 면적비(y)=0.0535×레보설피리드 농도(ng/ml, x)+0.0056(r=0.9997, p<0.01)로 0.5~100 ng/ml 범위에서 양호한 직선성을 나타내었다. 또한, 이 농도범위에 있어서 레보설피리드의 일내 및 일간 변동계수(C.V.)는 모두 15% 이하로 나타났고(Table I), 2, 10 및 50 ng/ml의 농도에서 5회 반복 측정하여 얻은 표준편차(% deviation)도 모두 ±15% 이내로 나타났다. 이로부터 혈청 중 레보설피리드에 대한 상기 HPLC 분석법은 인체에 대한 생체이용률 시험에 이용될 수 있는 충분한 감도와 정확성 및 정밀성을 갖고 있음을 알 수 있었다.

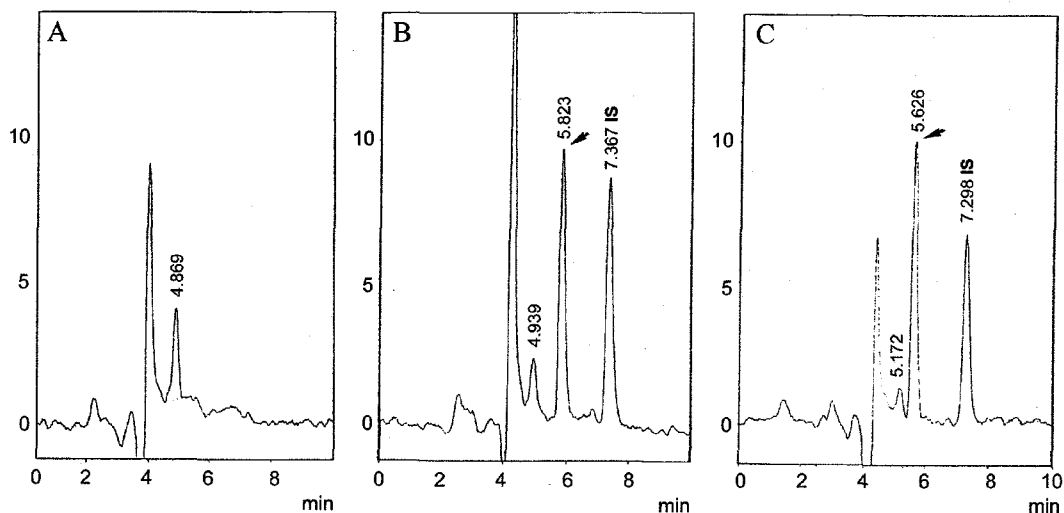
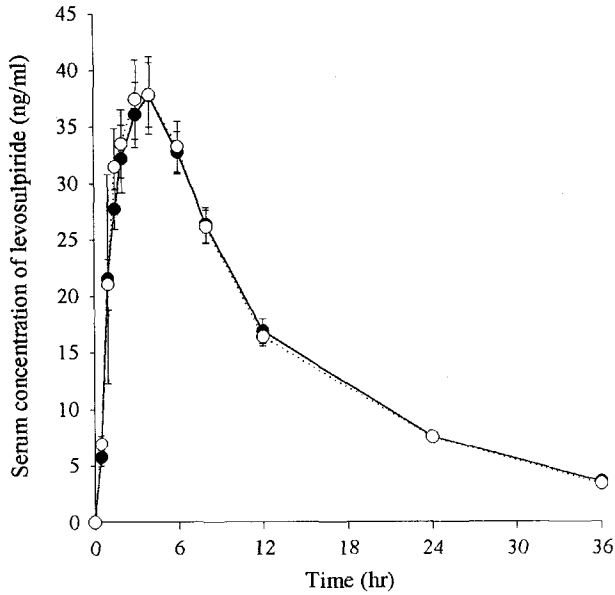


Figure 2—Chromatograms of (A) blank human serum, (B) human serum spiked with levosulpiride (20 ng/ml) and internal standard (IS, tiapride 100 ng/ml) and (C) serum sample at 1.5 hr after oral administration of 25 mg levosulpiride tablet. ✓ =levosulpiride peak.



**Figure 3**—Mean ( $\pm$  S.E.,  $n=27$ ) serum concentration-time curves of levosulpiride following oral administration of Levopride tablet (●) and Levopid (○) tablet at the levosulpiride dose of 25 mg.

**혈청 중 레보설피리드 농도 추이**

시험약과 대조약으로 “레보피드 정”과 “레보프라이드 정”을 각각 1정씩 지원자 28명에게 경구 투여한 후 일정 시간마다 채혈하여 얻은 각 제제의 전체 피험자에 대한 혈청 중 평균농도를 Figure 3에 나타내었다. 또한, 각 피험자에 대해 대조약과 시험약을 투여하여 얻은 혈청 중 약물농도-시간곡선으로부터 산출한 약물속도론적 파라미터 ( $AUC_t$ ,  $C_{max}$  및  $T_{max}$ )를 Table II에 나타내었다. 대조약인 “레보프라이드 정”의 평균  $AUC_t$ (ng·hr/ml)는  $521.56 \pm 168.31$ , 시험약인 “레보피드 정”은  $528.40 \pm 156.22$ 로 대조약에 대한 평균치 차가 -1.17%이었고,  $C_{max}$ (ng/ml)는  $42.22 \pm 16.46$ 과  $46.21 \pm 20.36$ 으로 1.20%의 차이를 보였으며  $T_{max}$ (hr)는  $4.38 \pm 1.60$ 과  $3.69 \pm 1.31$ 로 -1.09%의 차이를 나타내 대조약에 대한 시험약의 평균치 차이는 대조약의  $\pm 20\%$  이내 이어야 한다는 생물학적 동등성 평가를 위한 전체 조건을 만족하였으므로 이하 분산분석을 행하였다.

**Table II**—Bioavailability Parameters Values in Normal and Logarithmic Scales for Each Volunteer Obtained after Oral Administration of Levopride and Levopid Tablet at the Levosulpiride Dose of 25 mg

Volunteer	Levopride Tablet					Levopid Tablet				
	$AUC_t$ (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)
A-1	525.16	6.26	50.46	3.92	1.50	574.05	6.35	60.19	4.10	1.50
A-2	456.87	6.12	32.92	3.49	1.50	517.87	3.25	38.34	3.65	2.00
A-3	610.31	6.41	42.72	3.75	6.00	623.36	6.44	47.73	3.87	6.00
A-4	777.71	6.66	78.31	4.36	4.00	624.51	6.44	51.30	3.94	4.0
A-5	756.71	6.63	68.40	4.23	2.00	569.38	6.34	52.31	3.96	3.00
A-6	378.68	5.94	25.48	3.24	6.00	272.10	5.61	15.78	2.76	4.00
A-7	644.32	6.47	57.00	4.04	4.00	530.34	6.27	44.59	3.80	3.00
A-8	407.13	6.01	28.16	3.34	1.50	520.39	6.25	30.87	3.43	1.50
A-9	519.80	6.25	60.90	4.11	2.00	629.19	6.44	66.27	4.19	6.00
A-10	446.28	6.10	41.30	3.72	1.50	395.92	5.98	33.15	3.50	3.00
A-11	551.79	6.31	43.60	3.78	3.00	480.71	6.18	35.88	3.58	6.00
A-12	606.09	6.41	57.11	4.04	3.00	491.18	6.20	41.78	3.73	3.00
A-13	389.49	5.96	26.12	3.26	2.00	484.21	6.18	36.96	3.61	4.00
A-14	589.92	6.38	51.95	3.95	4.00	689.04	6.54	71.99	4.28	3.00
B-1	405.18	6.00	38.42	3.65	4.00	401.22	5.99	35.58	3.57	3.00
B-2	435.07	6.08	33.86	3.52	3.00	477.73	6.17	34.68	3.55	4.00
B-3	785.84	6.67	66.76	4.20	2.00	687.27	6.53	52.74	3.97	4.00
B-4	257.11	5.55	20.21	3.01	3.00	267.50	5.59	23.65	3.16	6.00
B-5	381.45	5.94	25.88	3.25	4.00	656.77	6.49	51.37	3.94	4.00
B-6	465.93	6.14	34.64	3.55	6.00	516.45	6.25	43.32	3.77	4.00
B-7	617.64	6.43	36.23	3.59	4.00	796.81	6.68	67.48	4.21	3.00
B-8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
B-9	312.02	5.74	18.57	2.92	8.00	283.92	5.65	19.45	2.97	3.00
B-10	642.90	6.47	60.79	4.11	4.00	474.95	6.16	36.23	3.59	1.50
B-11	682.60	6.53	59.61	4.09	3.00	528.45	6.27	31.71	3.46	4.00
B-12	397.22	5.98	35.19	3.56	6.00	465.79	6.14	48.01	3.87	6.00
B-13	618.85	6.43	67.95	4.22	4.00	563.04	6.33	55.75	4.02	4.00
B-14	778.47	6.66	50.81	3.93	6.00	749.31	6.62	100.81	4.61	1.50
Mean	521.56	6.20	42.22	3.73	4.38	528.40	6.22	46.21	3.75	3.69
(S.D.)	(168.31)	(0.34)	(16.46)	(0.39)	(1.60)	(156.22)	(0.32)	(20.36)	(0.42)	(1.31)

Table III—Statistical Results of Bioequivalence Evaluation between Two Levosulpiride Tablets<sup>#</sup>

	Parameters		
	AUC <sub>t</sub>	C <sub>max</sub>	T <sub>max</sub>
Difference	-1.17%	1.20%	-1.09%
F <sub>G</sub> <sup>a)</sup>	0.2442	0.2399	2.6621
Test/Reference point estimate	0.9940	1.0117	-0.0604
Confidence interval ( $\delta$ , %) <sup>b)</sup>	log0.93 $\leq\delta\leq$ log1.07	log0.90 $\leq\delta\leq$ log1.14	-19.47 $\leq\delta\leq$ 16.20

<sup>#</sup> The AUC<sub>t</sub> and C<sub>max</sub> values were calculated on the basis of ln-transformed data, and the T<sub>max</sub> values on the basis of untransformed data.

<sup>a)</sup> $\alpha=0.05$ , F(1, 25)=4.242, <sup>b)</sup> $\alpha=0.05$ .

### 평가항목에 대한 통계학적 고찰

각 시기에 있어서 각 피험자의 AUC<sub>t</sub>, C<sub>max</sub> 및 T<sub>max</sub> 값에 대한 분산분석 결과를 Table III에 나타내었다.

먼저 유의수준  $\alpha$ 가 0.05일 때 T<sub>max</sub>와 로그변환한 AUC<sub>t</sub> 및 C<sub>max</sub> 값에 대한 F비(F<sub>G</sub>)가 F 분석표의 한계값인 F(1,25)=4.242 보다 모두 작게 나타나 교차시험이 제대로 이루어졌음을 확인할 수 있었다.

로그변환한 평균치 차의 AUC<sub>t</sub> 및 C<sub>max</sub>에 대한 90% 신뢰한계는 log(0.93)~log(1.07) 및 log(0.90)~log(1.14)로 나타나 log(0.8)에서 log(1.25)이어야 한다는 생물학적 동등성 시험기준을 만족하였으며, 참고값인 T<sub>max</sub> 평균치 차의 90% 신뢰구간도 -19.47%~16.20%로  $\pm 20\%$  이내 이어야 한다는 조건을 만족하였다.

이상의 시험결과를 종합해 보면 시험약인 “레보피드 정”은 대조약인 “레보프라이드 정”에 대하여 생물학적 동등성 시험의 판단기준인 2항목(AUC<sub>t</sub> 및 C<sub>max</sub>) 및 참고값(T<sub>max</sub>)에서 모두 동등한 것으로 나타나 두 제제는 생물학적으로 동등하다고 사료되었다.

## 결 론

대원제약 주식회사가 시판하고 있는 레보설피리드 제제인 “레보피드 정”이 SK제약 주식회사의 레보설피리드 제제인 “레보프라이드 정”과 그 생체이용률에 있어서 통계학적으로 동등하다는 것을 입증하기 위해서 식품의약품안전청이 고시한 생물학적 동등성 시험기준<sup>2)</sup>에 따라 건강한 성인 남자(만 19~36세) 28명을 대상으로 2기 2제 라틴 방격법에 따라 시험하여 얻은 레보설피리드의 T<sub>max</sub>와 로그변환한 AUC<sub>t</sub> 및 C<sub>max</sub>에 대하여 통계검정과 분산분석을 행하였다. 또한 대한약전 제 7개정 용출시험법 중 제 2법(패들법)에 따라 비교 용출시험을 행하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 대조약인 “레보프라이드 정”과 시험약인 “레보피드 정”에 대하여 대한약전 VII에 수재된 제 2법(패들법)에 따라 용출시험한 결과 pH 1.2, 4.0에서는 10분 이내에 pH 6.8에서

는 15분 이내에, 물에서는 90분 이내에 대조약과 시험약 모두 85% 이상의 용출률을 나타내었고, 그 용출양상도 유사하였다.

2. 대조약인 “레보프라이드 정”의 평균 AUC<sub>t</sub>(ng·hr/ml)는 521.56 $\pm$ 168.31, 시험약인 “레보피드 정”은 528.40 $\pm$ 156.22로 대조약에 대한 평균치 차가 -1.17%이었고, C<sub>max</sub>(ng/ml)는 42.22 $\pm$ 16.46과 46.21 $\pm$ 20.36으로 1.20%의 차이를 보였으며 T<sub>max</sub>(hr)는 4.38 $\pm$ 1.60과 3.69 $\pm$ 1.31로 -1.09%의 차이를 나타내 대조약에 대한 시험약의 평균치 차이는 대조약의  $\pm 20\%$  이내 이어야 한다는 생물학적 동등성 평가를 위한 전제 조건을 만족하였다.

3. “레보프라이드 정”에 대한 “레보피드 정”의 분산분석 결과, 로그변환한 AUC<sub>t</sub> 및 C<sub>max</sub>에 대해 유의수준  $\alpha=0.05$ 에서 구간 순서효과는 나타나지 않았으며, 90% 신뢰한계는 각각 log(0.93)~log(1.07) 및 log(0.90)~log(1.14)로 나타나 log(0.8)~log(1.25)이어야 하는 생물학적 동등성 시험기준을 만족하였다. 한편, T<sub>max</sub>(hr)에 대한 90% 신뢰한계( $\delta$ , %)는 -19.47% $\leq\delta\leq$ 16.20%로  $\pm 20\%$  이내 이어야 하는 조건을 만족하였다.

이상의 시험결과를 종합해 보면 시험약인 “레보피드 정”은 대조약인 “레보프라이드 정”에 대하여 생물학적 동등성 시험의 판단기준인 2항목(AUC<sub>t</sub> 및 C<sub>max</sub>) 및 참고값(T<sub>max</sub>)에서 모두 동등한 것으로 나타나 두 제제는 생물학적으로 동등하다고 사료되었다.

## 감사의 말씀

본 연구는 대원제약 주식회사와 2002년도 두뇌한국 21사업 핵심분야의 지원을 받아 전남대학교 약품개발연구소에서 수행되었으며, 이에 감사 드립니다.

## 문 헌

1) G.R. Corazza and M. Tonini, Levosulpiride for dyspepsia

- and emesis, A review of its pharmacology, efficacy and tolerability, *Clin. Drug Invest.*, **19**(2), 151-162 (2000).
- 2) 식품의약품안전청 고시 제 2001-57호, 생물학적 동등성 시험기준 (2001. 9. 5).
  - 3) F. Bressolle and J. Bres, Dosage du sulpiride et du sultopride par chromatographie liquide a haute performance en vue de leur etude, *J. Chromatogr.*, **341**, 391-399 (1985).
  - 4) H. Tokunaga, K. Kudo, N. Jitsufuchi, Y. Ohtsuka and T. Imamura, Sensitive determination of sulpiride in human plasma by high-performance liquid chromatography, *J. Chromatogr. B*, **691**, 203-207 (1997).
  - 5) P. Nicolas, F. Fauvelle and A. Ennachachibi, Improved determination of sulpiride in plasma bt ion-pair liquid chromatography with fluorescence detection, *J. Chromatogr.*, **381**, 393-400 (1986)
  - 6) Statistical Solutions Ltd., Equiv Test 1.0, U.K. (1998).
  - 7) Food and Drug Administration (FDA): Guidance for Industry; Waiver of *in vivo* bioavailability and bioequivalence study for immediate-release solid oral dosage forms based on a biopharmaceutics classification system, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), August (2000).