

뉴로메드정(옥시라세탐 800 mg)에 대한 뉴라세탐정의 생물학적동등성

최성업 · 김종석 · 윤미경 · 김정일 · 박 석 · 한상범 · 이재휘 · 최영욱[†]

중앙대학교 약학대학

(2004년 5월 24일 접수 · 2004년 6월 13일 승인)

Bioequivalence of Neuracetam Tablet to Neuromed Tablet (Oxiracetam 800 mg)

Sung-Up Choi, Jong-Seok Kim, Mi Kyeong Yoon, Jung-il Kim, Seok Park,
Sang Beom Han, Jaehwi Lee and Young Wook Choi[†]

College of Pharmacy, Chung-Ang University, Seoul 156-756, Korea

(Received May 24, 2004 · Accepted June 13, 2004)

ABSTRACT—The purpose of the present study was designed to evaluate the bioequivalence of two oxiracetam tablets, Neuromed tablet (Korea Drug Co., reference drug) and Neuracetam tablet (Sam Jin Pharmaceutical Co., test drug), according to the guidelines of Korea Food and Drug Administration (KFDA). Release of oxiracetam from the tablet *in vitro* was tested using KP VIII Apparatus II method with various dissolution media (pH 1.2, 4.0, 6.8 buffer solution and water). Twenty-four healthy volunteers, 23.7 ± 2.4 year in age and 68.9 ± 6.2 kg in body weight, were divided into two groups and a randomized 2×2 cross-over study was performed. After oral administration of a tablet containing 800 mg of oxiracetam, blood samples were taken at predetermined time intervals and concentrations of oxiracetam in plasma were determined using HPLC-MS-MS. The dissolution profiles of two formulations were very similar at all dissolution media. In addition, pharmacokinetic parameters such as AUC_t , C_{max} and T_{max} were calculated and ANOVA test was utilized for the statistical analysis of the parameters using logarithmically transformed AUC_t and C_{max} , untransformed T_{max} . The results showed that the differences between two formulations based on the reference drug were 0.42%, 0.45% and -12.58% for AUC_t , C_{max} and T_{max} , respectively. There were no sequence effects between two formulations in these parameters. The 90% confidence intervals for the log transformed data were within the acceptance range of log 0.8 to log 1.25 (e.g., $\log 0.94 \sim \log 1.06$ and $\log 0.90 \sim \log 1.07$ for AUC_t and C_{max} , respectively), indicating that Neuracetam tablet is bioequivalent to Neuromed tablet. The major pharmacokinetic parameters, AUC_t and C_{max} , met the criteria set by KFDA for bioequivalence indicating that Neuracetam tablet is bioequivalent to Neuromed tablet.

Key words—Oxiracetam, Neuromed, Neuracetam, Bioequivalence, HPLC-MS-MS

옥시라세탐(Oxiracetam, 4-hydroxy-2-oxo-1-pyrrolidine acetamide, $C_6H_{10}N_2O_3$, MW 158.16)은 알츠하이머형 치매 및 뇌기능부진으로 인한 기질성 뇌증후군에서 오는 기억력·주의력·집중력 감소 및 정서 불안등의 증산 개선에 사용되는 약물이다.¹⁾ 옥시라세탐 800 mg을 건강성인에 경구투여하였을 때 약 75%의 절대생체이용률을 보이며,²⁾ 최고혈중농도에 도달하는 시간은 약 0.9시간, 반감기는 약 7.7시간으로 보고되어 있으며 노년층에서는 신기능의 저하로 인하여 소실속도가 늦어 약 12.3시간으로 보고되었다.¹⁾

국내에서는 고려제약에서 “뉴로메드정”이라는 상품명으로 옥시라세탐 정제(옥시라세탐 800 mg)를 제조하여 시판하고 있다. 한편, 제제학적으로 동등한 제제나 제제학적으로 대체 가능한 제제의 시판을 위하여나 의사 또는 치과의사가 처방

전에 기재한 의약품의 성분·함량 및 제형이 동일한 다른 의약품으로 대체하여 조제할 수 있게 하기 위해서는 식품의약품안전청이 고시한 생물학적동등성시험 기준³⁾에 따라 생체시험을 통해 생체이용률에 있어서 통계학적으로 동등하다는 것을 입증하여야 할 필요가 있다.

따라서 본 연구에서는 삼진제약(주)에서 발매하고자 하는 옥시라세탐 제제인 “뉴라세탐정”이 기존의 시판제제인 “뉴로메드정”과 그 생체이용률에 있어서 통계학적으로 동등하다는 것을 입증하기 위해서 생물학적동등성시험기준에 따라 건강한 성인(만 19~28세) 24명을 대상으로 라틴 방격법에 따라 생체내 이용률 시험을 한 후, 얻어진 옥시라세탐의 혈장 중 약물농도-시간곡선하 면적(AUC_t), 최고혈장 중 농도(C_{max})와 최고 혈장 중 농도 도달시간(T_{max})에 대하여 T_{max} 를 제외한 AUC_t 와 C_{max} 는 로그변환 후 통계검정과 분산분석(ANOVA, analysis of variance)을 통하여 생물학적동등성을 비교 판정하였다. 아울러, “뉴라세탐정”과 “뉴로메드정”에 대

[†]본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로
Tel : 02)820-5609, E-mail : ywchoi@cau.ac.kr

하여 대한약전 8개정 용출시험법 중 제2법(폐들법)에 따라 비교용출시험을 행하였다. 본 시험은 식품의약품안전청으로부터 시험계획서의 승인을 얻은 후 시험계획서에 따라 수행되었으며 모든 피험자의 동의를 받아서 이루어졌다.

실험 방법

시약 및 기기

시험에 사용된 시험약은 의약품임상시험관리기준 제36조 및 제37조 규정에 따라 제조한 삼진제약주의 “뉴라세탐정” (제조번호: NRT32353, 제조일자: 2003. 10. 13), 대조약은 고려제약에서 시판하고 있는 “뉴로메드정”(제조번호: D16, 사용기한: 2007. 5. 1)로 옥시라세탐을 800 mg 함유하는 정제이었다. 옥시라세탐 표준품은 한서케미컬(Korea)로부터 제공받았으며, 내부표준물질로 사용한 피라세탐(Sigma Aldrich Co., USA), HPLC용 아세트니트릴(Fisher Scientific, USA), 암모늄아세테이트(덕산케미칼, Korea), 주사용 생리식염수 및 해파린(이상 중의제약, Korea)은 시판품을, 증류수는 PURE-UP(Chem-Science, USA)에서 18 MΩ·cm로 여과한 것을 사용하였다. 인산칼륨, 수산화나트륨 및 기타 시약들은 특급 및 1급 시약을 사용하였다.

용출시험용기기로는 용출기(DST-600A, 화인기계, Korea), 자외부 흡광광도계(Varian, USA)를 사용하였으며, 약물분석 기기로는 Applied Biosystems MDS SCIDEX, API 3000 triple-quadrupole mass spectrometry(Concord, Canada)를 사용하였다.

비교용출시험

대조약 “뉴로메드정”과 시험약 “뉴라세탐정” 각각 12정씩을 취하여 의약품동등성시험관리규정(식품의약품안전청고시 제2002-61호)에 따라 4가지 시험액(pH 1.2, pH 4.0, pH 6.8 완충액 및 물)에서 시험하였다. 시험조건은 대한약전 용출시험법 중 제2법(폐들법)에 따라 37 ± 0.5°C에서 50 rpm으로 시험하였다. 5, 10, 15, 30, 45 및 60분에 용출액을 채취하여 326 nm에서 자외부 흡광광도계를 사용하여 흡광도를 측정하여 용출률을 계산하였다.

피험자선정

피험자는 식품의약품안전청이 고시한 생물학적동등성시험 기준에 근거하여 만 19~55세의 건강한 성인 지원자를 공고로 통하여 모집하였다. 30명의 지원자를 대상으로 시험 설명회를 통하여 시험의 필요성, 시험대상 성분에 대한 약리작용 및 이상약물반응 가능성 등을 설명하였고, 이들을 대상으로

삼성서울병원 임상의학연구소 임상시험센터에서 전문의의 건강진단을 실시하여 건강인으로 판정된 자 24인을 선정하여 시험참가동의서를 받은 후 생물학적동등성시험을 실시하였다.

모든 지원자는 정해진 투약일 일주일전부터 항생제 및 진통제 등을 포함한 일체의 약물 복용을 금지하였을 뿐 아니라 흡연 및 xanthine계 음료 등을 제한 관리하였다. 시험 전날 오후 8시부터 시험 당일 투약 후 4시간까지는 금식시켰다. 또한 시험기간 중에는 연구자의 지시에 따라 모두 같은 식단의 식사 및 경미한 활동을 하게 하였다.

약물투약 및 혈액채취

약물투약, 채혈 및 피험자 관리는 삼성서울병원 임상시험센터에서 일반인과 격리된 공간에서 실시하였다. 2×2 라틴 방격법에 따른 교차시험법으로 약물을 투약하고 24명의 피험자를 군당 12명씩 난수표를 이용하여 무작위로 A, B 2군으로 나누고 제 I기 때 A군에는 대조약인 “뉴로메드정”을, B군에는 시험약인 “뉴라세탐정”을 투여하였고, 제 II기 때는 그 반대로 투약하였으며, 투여량은 1정(옥시라세탐으로서 800 mg)으로 하였다. 한편, 옥시라세탐의 소실상 반감기가 약 7.7 시간으로 보고되어 있어 생물학적동등성시험 기준의 휴약기간 산정기준(반감기의 5배이상)에 따라 충분한 휴약기간을 두고자 1주일을 휴약기간으로 하였다.

모든 피험자들의 상완 정맥부위에 heparin-locked catheter를 설치하고 대조약 또는 시험약 1정을 240 ml의 물과 함께 복용시켰다. 채혈은 투약직전, 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 4, 6, 8, 12 및 24시간의 총 12시점에서 실시하였다. 약 10 ml의 혈액을 취하여 vacutainer에 넣고 3000 rpm에서 10분간 원심분리한 후 혈장을 취하여 분석시까지 영하 80°C에서 보관하였다.

혈장 중 옥시라세탐의 정량

HPLC-MS-MS 조건- 혈장 중 옥시라세탐의 정량은 이미 보고된 HPLC/MS/MS분석법⁴⁾을 참고하였다. 전처리된 혈장 시료는 다음의 조건에서 정량하였다. 이동상으로는 10 mM 암모늄아세테이트 완충액(pH 4.0)과 아세트니트릴의 혼액(98:2, v/v)을 사용하였으며, 칼럼은 Capcell PAK C18 AQ (5 μm, 2.0×150 mm, Shiseido, 일본)을 사용하였다. 유속은 0.2 ml/min, 피크 검출은 triple-quadrupole mass spectrometry를 이용하여 MS/MS MRM(multiple reaction monitoring)방법으로 검출하고, 이온화는 터보이온스프레이를 이용한 electrospray ionization(ESI)을 하며, nebulizing gas와 collision gas는 질소가스를 사용하였다. Ion spray 온도는 350°C로 설정하였다. MRM mode를 이용한 옥시라세탐과 내부표준물질 피라세탐(piracetam)의 검출은 각각 *m/z* 159와

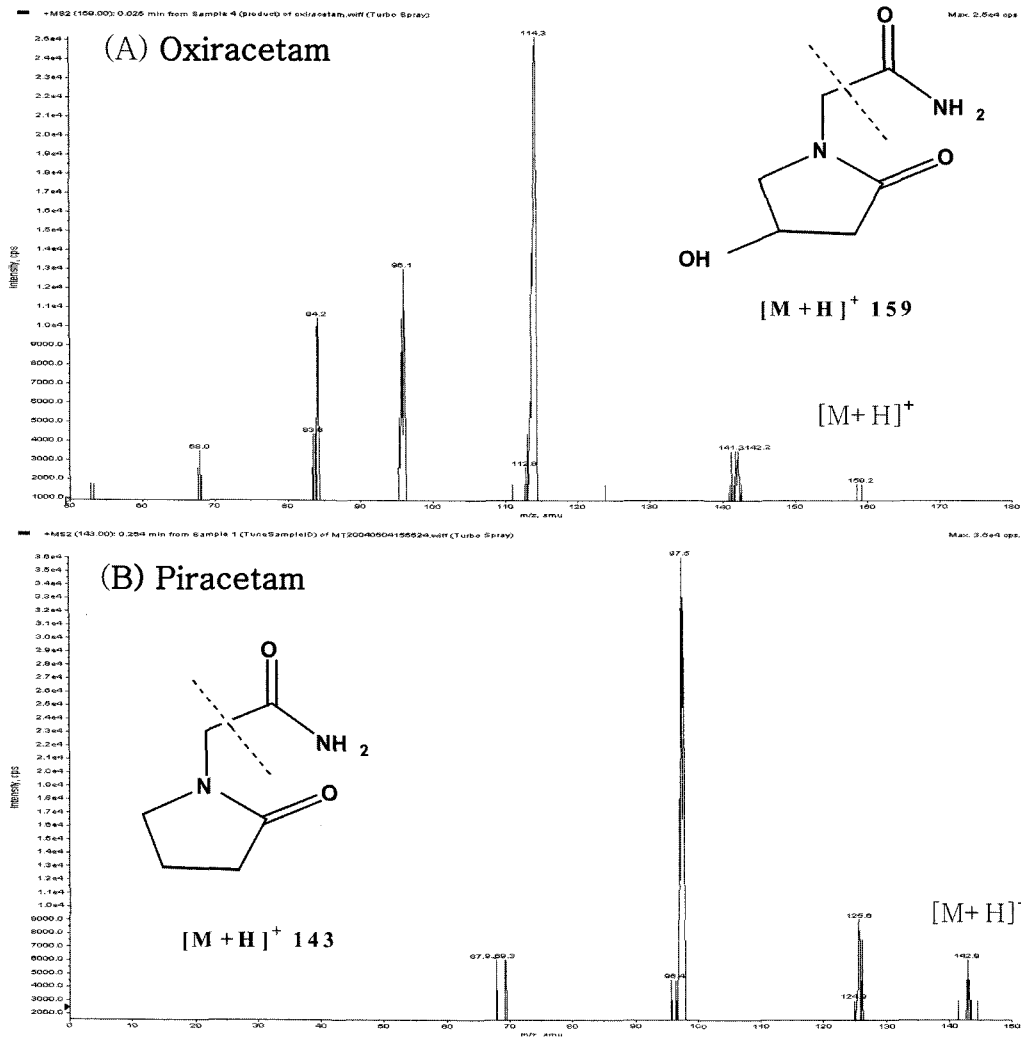


Figure 1—Product ion mass spectra of (A) oxiracetam and (B) piracetam (internal standard) with each protonated molecule $[M+H]^+$ as precursor ion.

143의 수소화된 분자이온을 검출하였으며, 생성된 product ion은 m/z 114와 98을 모니터링하였다(Figure 1).

검량선 작성—옥시라세탐 표준품을 이동상에 녹여 농도를 옥시라세탐으로서 1.0 mg/ml로 만들어 냉장 보관시키고, 이 용액을 냉동 보관하였던 공혈장을 가하여 옥시라세탐의 혈장 중 농도가 각각 0.2(정량한계 농도), 0.5, 1, 2, 5, 10, 20, 30, 50 $\mu\text{g/ml}$ 가 되도록 검량선용 표준혈장을 만들었다. 각각의 표준혈장 200 μl 에 내부표준물질인 피라세탐 용액 20 μl (20 $\mu\text{g/ml}$ 수용액)와 제단백 용매인 아세트니트릴 400 μl 를 가한 후 진탕하였다. 12,000 rpm에서 10분간 원심분리한 후 상정액을 취하여, 이 중 20 μl 를 HPLC/MS/MS에 주입하였다. 여기에서 얻은 내부표준물질의 피크 면적에 대한 옥시라세탐의 피크 면적비를 가지고 검량선을 작성하였으며, 하루에 실험을 5번 시행하여 일내 재현성을 구하고 연속하

여 5일간 실험을 행하여 일간 재현성을 구하였다.

혈장시료의 처리—피험자로부터 각 시간별로 채취하여 영하 80°C에 보관했던 혈장시료를 실온에 방치하여 녹인 후 3초간 진탕한 다음 이 혈장 0.2 ml을 취하고 위 검량선 작성과 동일한 방법으로 처리하였다.

혈장 중 농도 계산—얻어진 크로마토그램으로부터 내부표준물질의 피크 면적에 대한 옥시라세탐의 피크 면적비를 구하여 미리 작성한 검량선으로부터 혈장 중 옥시라세탐의 농도를 구하였다.

약물속도론적 파라미터의 분석

“뉴로메드정” 및 “뉴라세탐정”을 각각 1정씩 24명의 지원자에게 라틴 방격법에 따른 교차시험법에 따라 경구 투여하여 얻은 각 제품의 혈장 중 약물농도-시간 곡선으로부터 약

물속도론적 파라미터인 AUC, C_{max} 및 T_{max}를 구하였으며, 이들 두 제품에서 각각 얻은 값에 대해 T_{max}를 제외한 AUC_t와 C_{max}의 로그변환치를 생물학적동등성시험 통계처리용 프로그램인 K-BE Test[®]를 이용하여 유의수준 $\alpha=0.05$ 에서 분산분석을 실시하여 순서효과(sequence effect)를 검증한 후, 각 변동요인간의 유의성 여부를 검토하였고 90% 신뢰한계를 구하였다. 이때 AUC_t는 사다리꼴 면적계산 공식을 이용하여 최종 채혈시점까지의 값을 통상의 방법에 따라 구하였으며, C_{max}와 T_{max}는 실측치를 사용하였다.

생물학적동등성 평가

“뉴로메드정”에 대한 “뉴라세탐정”의 생물학적동등성 여부는 식품의약품안전청이 고시한 생물학적동등성시험기준에 따라 AUC_t, C_{max} 및 T_{max} 등을 평가하였으며, 모든 측정치와 계산치는 평균±표준편차로 나타내었다.

결과 및 고찰

비교용출시험

제제로부터 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 제조 공정 등에 따라 약물흡수의 진제조건이 되는 용출률이 다르게 나타날 수 있으므로 대조약과 시험약의 용출률을 비교하기 위하여 비교용출시험을 행하였다. 대조약과 시험약에 대하여 대한약전에 수재된 패들법에 따라 용출시험한 결과 4가지 시험액에서 60분 이내에 85% 이상의 용출률을 나타내었고 두 제제의 용출양상은 거의 차이가 없었다(Figure 2).

혈장 중 옥시라세탐의 정량

건강한 성인의 대조 혈장과 대조혈장에 내부표준물질인 피라세탐(piracetam)과 옥시라세탐을 함께 가한 것 및 옥시라세탐 정제 투여 후 2시간째 채취한 혈장을 본 시험방법에 따라 HPLC-MS-MS로 분석하여 얻은 크로마토그램을 Figure 3에 나타내었다. 옥시라세탐 피이크의 유지시간은 약 2.4분, 내부표준물질 피라세탐 피이크의 유지시간은 약 2.6분이었으며 분석조건에서 옥시라세탐 및 피라세탐은 기타 혈장성분들과 잘 분리되어 특이성이 있었다.

공혈장시료, 20 µg/ml의 내부표준물질 20 µl를 가한 혈장

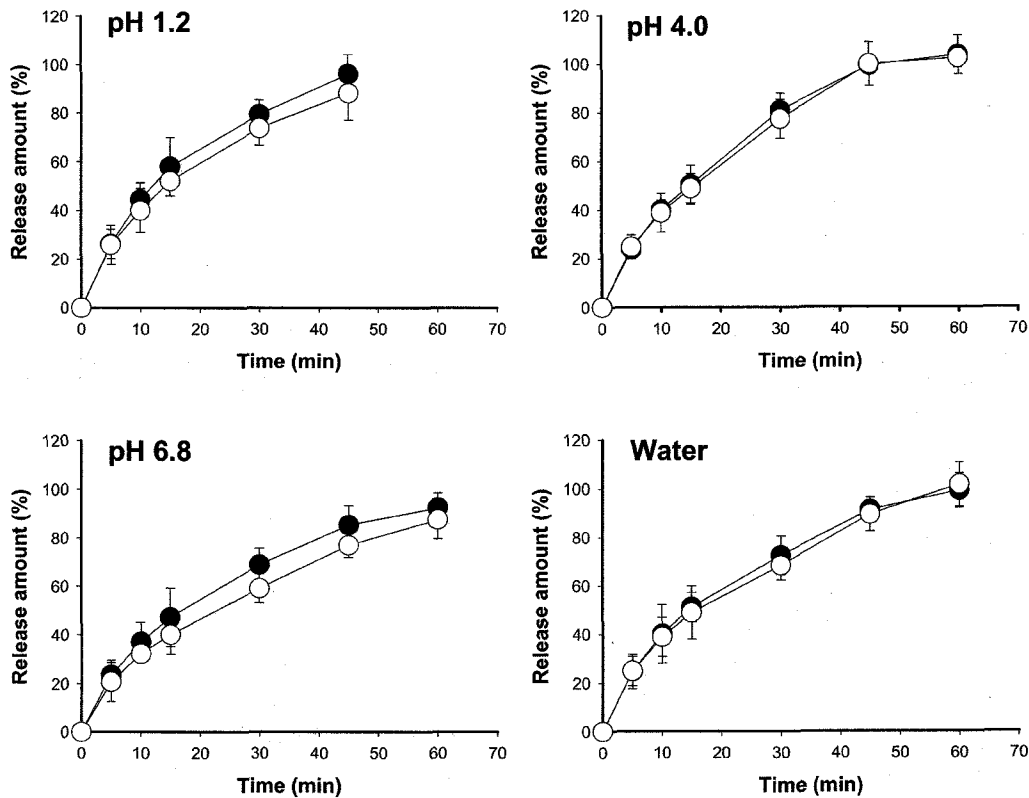


Figure 2–Dissolution profiles of oxiracetam from Neuracetam tablet (●) and Neuromed tablet (○) in various dissolution media (pH 1.2, 4.0, 6.8 buffer solutions and water, n=12, mean±S.D.).

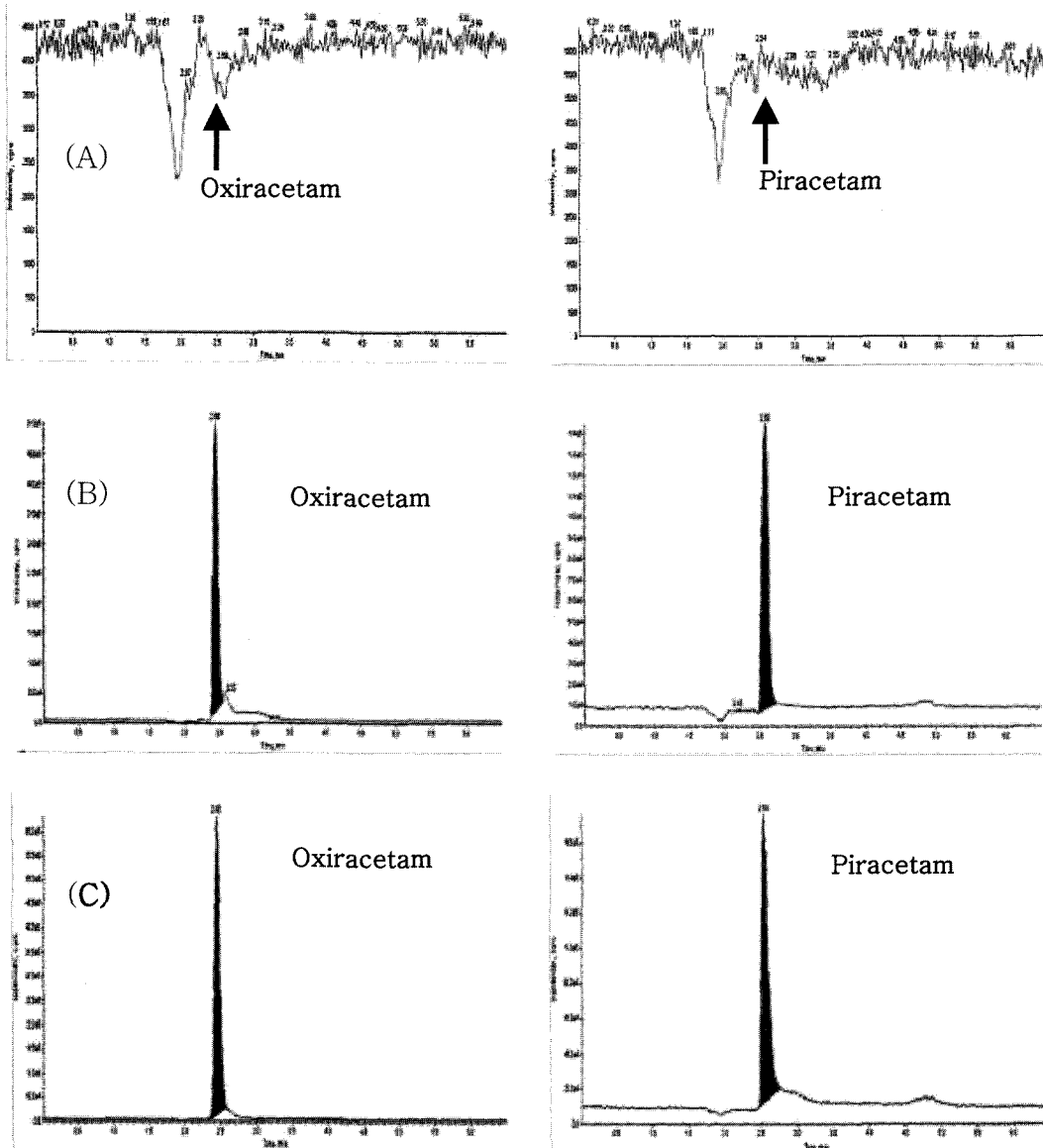


Figure 3—Multiple reaction monitoring chromatogram of (A) blank human plasma, (B) plasma spiked with oxiracetam (20 µg/ml) and internal standard (20 µg/ml) and (C) plasma from a volunteer 2 hr after an oral administration of 800 mg oxiracetam.

시료, 0.2(정량한계농도), 0.5, 1, 2, 5, 10, 20, 30 및 50 µg/ml의 옥시라세탐 표준혈장시료 각각에 내부표준물질을 가하여 혈장시료 전처리방법에 따라 처리한 후 HPLC-MS-MS로 분석하였을 때, 혈장시료로부터 구한 옥시라세탐 검량선의 계산식은 $Y(\text{옥시라세탐/내부표준물질 피크 면적의 비율}) = 0.0844X(\text{옥시라세탐 농도, } \mu\text{g/ml}) - 0.00495$ ($r = 0.9993$)으로 0.2~50 µg/ml 범위에서 양호한 직선성을 나타내었다.

최저정량한계(LLOQ, lower limit of quantitation)는 크로마토그램상에서 신호대 잡음비(S/N ratio)를 10으로 하고 정밀성이 20% 이하이고, 정확성이 80~120%인 조건을 만족하는 농도(0.2 µg/ml)로 구하였다. 검량선 농도 범위에서 옥시

라세탐의 일내 및 일간 변동계수(C.V.)는 모두 10% 이하로 나타났고, 정확성은 90~110%이었다(Table I). 이로부터 혈장 중 옥시라세탐에 대한 본 HPLC-MS-MS 분석법은 인체에 대한 생체이용률시험에 이용될 수 있는 충분한 감도와 정밀성 및 정확성을 갖고 있음을 알 수 있었다.

혈장 중 옥시라세탐의 농도 추이

시험약과 대조약으로 “뉴라세탐정”과 “뉴로메드정”을 각각 1정씩 지원자 24명에게 경구투여한 후 일정 시간마다 채혈하여 얻은 각 제제의 전체 피험자에 대한 혈장 중 옥시라세탐 평균농도를 Figure 4에 나타내었다. 또한, 각 피험자

Table I—Precision and Accuracy of HPLC/MS/MS Analysis for Oxiracetam in Human Plasma

Concentration (µg/ml)	Precision C.V. (%)		Accuracy (%; n=5)
	Intra-day (n=5)	Inter-day (5 days)	
0.2	3.32	3.89	109.9
1	4.52	1.79	90.8
5	2.06	5.48	97.5
20	3.61	8.91	94.3
50	7.15	2.80	92.5

C.V. (Coefficient of Variation) = (S.D./mean) × 100

에 대해 대조약과 시험약을 투여하여 얻은 혈장 중 약물농도-시간 곡선으로부터 산출한 약물속도론적 파라미터(AUC, C_{max} 및 T_{max})를 Table II에 나타내었다. 대조약인 “뉴로메드정”의 평균 AUC_t (µg · hr/ml)는 148.15±49.15, 시험약인 “뉴라세탐정”은 148.77±56.79로 대조약에 대한 평균치 차가

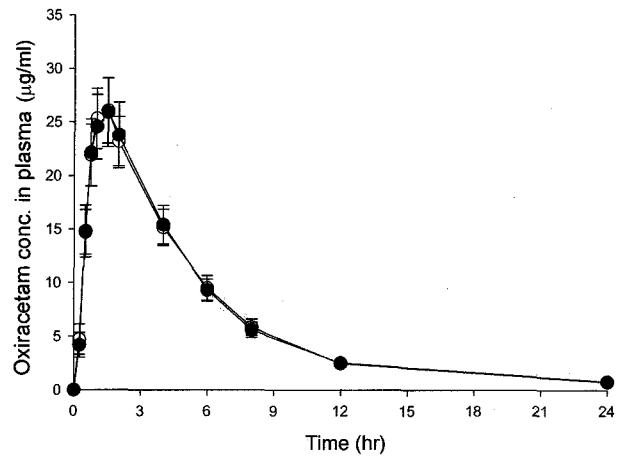


Figure 4—Mean plasma concentration-time curves of oxiracetam following oral administration of Neuromed (○) and Neuracetam (●) tablets at the dose of 800 mg of oxiracetam (mean±S.E., n=24).

Table II—Bioavailability Parameters in Normal and Logarithmic Scales for Each Volunteer Obtained after Oral Administration of Neuromed and Neuracetam Tablets at the Dose of Oxiracetam 800 mg

Volunteer	Neuromed Tablet					Neuracetam Tablet				
	AUC _t (µg · hr/ml)	ln AUC _t	C _{max} (µg/ml)	ln C _{max}	T _{max} (hr)	AUC _t (µg · hr/ml)	ln AUC _t	C _{max} (µg/ml)	ln C _{max}	T _{max} (hr)
A1	99.329	4.598	24.3	3.190	0.75	91.576	4.517	17.9	2.885	0.75
A2	150.249	5.012	23.1	3.140	2.00	140.935	4.948	21.7	3.077	2.00
A3	142.987	4.963	26.3	3.270	2.00	125.717	4.834	22.9	3.131	1.50
A4	131.176	4.877	23.8	3.170	1.00	96.140	4.566	19.3	2.960	1.00
A5	162.038	5.088	35.7	3.575	1.00	167.425	5.121	32.4	3.478	2.00
A6	114.983	4.745	20.8	3.035	1.00	97.225	4.577	16.8	2.821	1.00
A7	157.301	5.058	29.0	3.367	1.50	120.294	4.790	23.9	3.174	0.75
A8	182.416	5.206	38.6	3.653	1.50	255.630	5.544	50.0	3.912	1.50
A9	98.149	4.586	21.0	3.045	1.00	117.935	4.770	26.7	3.285	1.50
A10	177.861	5.181	24.8	3.211	2.00	177.091	5.177	43.2	3.766	1.00
A11	217.363	5.382	45.3	3.813	1.00	248.250	5.514	49.1	3.894	1.50
A12	211.902	5.356	51.2	3.936	1.50	251.566	5.528	53.3	3.976	0.75
B1	96.475	4.569	22.7	3.122	1.00	121.157	4.797	28.8	3.360	1.50
B2	53.687	3.983	9.0	2.199	1.00	60.275	4.099	10.8	2.380	1.00
B3	103.488	4.639	20.6	3.025	2.00	96.264	4.567	18.5	2.918	2.00
B4	111.094	4.710	23.9	3.174	1.00	112.211	4.720	19.9	2.991	2.00
B5	80.713	4.391	17.8	2.879	1.50	105.854	4.662	20.3	3.011	1.00
B6	92.546	4.528	17.9	2.885	1.50	93.038	4.533	16.3	2.791	1.50
B7	212.036	5.357	30.7	3.424	4.00	246.421	5.507	44.4	3.793	1.50
B8	174.425	5.161	33.4	3.509	2.00	148.392	5.000	22.5	3.114	0.75
B9	212.186	5.357	34.7	3.547	1.00	187.463	5.234	40.9	3.711	1.00
B10	166.218	5.113	34.2	3.532	1.50	174.255	5.161	34.6	3.544	1.50
B11	212.186	5.357	44.7	3.800	1.50	173.512	5.156	36.0	3.584	0.75
B12	194.735	5.272	37.3	3.619	2.00	161.823	5.087	23.6	3.161	2.00
Mean	148.15	4.94	28.78	3.30	1.51	148.77	4.93	28.91	3.28	1.32
(S.D.)	49.15	0.37	10.03	0.38	0.68	56.79	0.38	12.21	0.42	0.46

Table III—Statistical Results of Bioequivalence Test between Two Oxiracetam Tablets*

	Parameters		
	AUC _t	C _{max}	T _{max}
Difference	0.42%	0.45%	-12.58%
F (1,22)	0.678	0.982	1.234
Test/Reference point estimate	0.996	0.983	0.888
Detectable difference (Δ)	11.283	16.413	33.639
Confidence interval (δ)	log0.94 ≤ δ ≤ log1.06	log0.90 ≤ δ ≤ log1.07	log0.75 ≤ δ ≤ log1.05

*The values were calculated on the basis of ln-transformed data. α=0.05.

0.42%이었고, C_{max} (μg/ml)는 28.78±10.03과 28.91±12.21로 0.45%의 차이를 보였으며, T_{max} (hr)는 1.51±0.68과 1.32±0.46로 -12.58%의 차이를 나타내 대조약에 대한 시험약의 평균치 차이는 대조약의 20% 이내이어야 한다는 생물학적 동등성 평가를 위한 전제 조건을 만족하였으므로 이하 분산 분석을 행하였다.

평가항목에 대한 통계학적 고찰

각 시기에 있어서 각 피험자의 AUC_t, C_{max} 및 T_{max} 값에 대한 분산분석 결과를 Table III에 나타내었다. 생물학적동등성시험기준(식품의약품안전청 고시 제 2002-60호, 2002. 11. 22)에 따라 유의수준 α=0.05에서 분산분석결과, 군간 순서효과는 나타나지 않았으며, 로그변환한 평균치 차의 AUC_t 및 C_{max}에 대한 90% 신뢰한계는 log0.96 ~ log1.06 및 log0.90 ~ log1.07로 나타나 log0.8 ~ log1.25 이내이어야 한다는 생물학적동등성기준을 만족하였다. 한편, 참고값인 T_{max} 평균치 차의 90% 신뢰한계는 log0.75 ~ log1.05로서 기준을 만족하지 못하였으나, 옥시라세탐이 응급시나 신속한 효과를 얻기 위해 투여하는 제제가 아니므로 생물학적동등성 검정 시 단지 참고값으로만 사용하였다.

이상의 시험결과를 종합해 보면, 시험약인 “뉴라세탐정”은 대조약인 “뉴로메드정”에 대하여 생물학적동등성시험의 판단기준인 2항목(AUC_t 및 C_{max})에서 모두 동등한 것으로 나타나 두 제제는 생물학적으로 동등하다고 사료되었다.

결 론

삼진제약(주)에서 발매하고자 하는 옥시라세탐 제제인 “뉴라세탐정”이 기존의 시판제제인 고려제약의 “뉴로메드정”과 그 생체이용률에 있어서 통계학적으로 동등하다는 것을 입증하기 위해서 식품의약품안전청이 고시한 생물학적동등성 시험기준에 따라 건강한 성인(만 19~28세) 24명을 대상으로 2기 2제 라틴 방격법에 따라 시험하여 얻은 옥시라세탐의 AUC와 C_{max}에 대하여 통계검정과 분산분석을 시행하였다.

또한, 대한약전 제8개정 용출시험법 중 제2법(패들법)에 따라 비교용출시험을 행하여 다음의 결론을 얻었다.

1. 대조약인 “뉴로메드정”과 시험약인 “뉴라세탐정”에 대하여 대한약전 VIII에 수재된 제2법(패들법)에 따라 용출시험한 결과 4가지 시험액(pH 1.2, pH 4.0, pH 6.8 완충액 및 물)에서 60분 이내에 대조약과 시험약 모두 85% 이상의 용출률을 나타내었고 그 용출 양상도 유사하였다.

2. 대조약인 “뉴로메드정”의 평균 AUC_t (μg · hr/ml)는 148.15±49.15, 시험약인 “뉴라세탐정”은 148.77±56.79로 대조약에 대한 평균치 차가 0.42%이었고, C_{max} (μg/ml)는 28.78±10.03과 28.91±12.21로 0.45%의 차이를 보였으며, T_{max} (hr)는 1.51±0.68과 1.32±0.46로 -12.58%의 차이를 나타내 대조약에 대한 시험약의 평균치 차이는 대조약의 20% 이내 이어야 한다는 생물학적동등성평가를 위한 전제조건을 만족 하였다.

3. “뉴로메드정”에 대한 “뉴라세탐정”의 분산분석 결과, 로그변환한 AUC_t 및 C_{max}에 대해 유의수준 α=0.05에서 군간 순서효과는 나타나지 않았으며, 90% 신뢰한계는 각각 log 0.96 ~ log1.06 및 log0.90 ~ log1.07로 나타나 log0.8 ~ log 1.25 이내이어야 한다는 기준을 생물학적동등성시험 기준을 만족하였다. 한편, T_{max} 평균치 차의 90% 신뢰한계는 log 0.75 ~ log1.05로서 기준을 만족하지 못하였으나, 옥시라세탐이 응급시나 신속한 효과를 얻기 위해 투여하는 제제가 아니므로 생물학적동등성 검정 시 단지 참고값으로만 사용하였다.

이상의 시험결과를 종합해 보면, 시험약인 “뉴라세탐정”은 대조약인 “뉴로메드정”에 대하여 생물학적동등성시험의 판단기준인 2항목(AUC_t 및 C_{max})에서 모두 동등한 것으로 나타나 두 제제는 생물학적으로 동등하다고 사료되었다.

감사의 말씀

본 연구는 삼진제약(주)의 지원을 받아 중앙대학교 생명의학 연구원 생동성시험센터에서 수행되었으며, 이에 감사드립니다.

문 헌

- 1) J.B. Lecaillon, J.P. Dubois, H. Coppens, T. Darragon, W. Theobald, G. Reumond and H. Beck, Pharmacokinetics of oxiracetam in elderly patients after 800 mg oral doses, comparison with non-geriatric healthy subjects, *Eur. J. Drug. Meta. Pharmacokinet*, **15**, 223-230 (1990).
- 2) E. Perucca, A. Albrici, G. Gatti, R. Spalluto, M. Visconti and A. Crema, Pharmacokinetics of oxiracetam following intravenous and oral administration in healthy volunteers, *Eur. J. Drug. Meta. Pharmacokinet.*, **9**, 267-275 (1984).
- 3) 식품의약품안전청 고시 제2002-60호(2002. 11. 22). 생물학적동등성시험기준.
- 4) J.B. Lecaillon, C.Souppart, F. Le Dugiou and J.P. Dubois, Determination of oxiracetam in plasma and urine column-switching high-performance liquid chromatography, *Journal of Chromatography*, **497**, 223-230 (1989).
- 5) Y.J. Lee, Y.G. Kim, M.G. Lee, S.J. Chung, M.H. Lee and C.K. Shim, Analysis of bioequivalence study using log-transformed model. *Yakhakhoeji*, **44**, 308-314 (2000).