

이펙사[®]XR서방캡셀(벤라팍신, 75 mg)에 대한 벤팍신[®]OR서방정의 생물학적동등성

디펜드라 쿠마 아리얼 · 오수연 · 조종태¹ · 김형건 · 김윤균*

단국대학교 의과대학 약리학교실

¹단국대학교 의과대학 내과학교실

(2007년 10월 5일 접수 · 2007년 10월 18일 승인)

Bioequivalence of Efexor[®] XR capsule to Venlafaxine[®] OR tablet (Venlafaxine 75 mg)

Dipendra Kumar Aryal, Soo Yeon Oh, Jong Tae Cho¹, Hyung-Gun Kim, and Yoon Gyoon Kim*

Department of Pharmacology, College of Medicine, Dankook University, Chungnam 330-714, Korea

¹Department of Internal Medicine, College of Medicine, Dankook University, Chungnam 330-714, Korea

(Received October 5, 2007 · Accepted October 18, 2007)

ABSTRACT – To evaluate the bioequivalence of two venlafaxine formulations, a standard 2-way randomized cross-over study was conducted in twenty-four healthy male Korean volunteers. A single oral dose of 75 mg of test formulation Venlafaxine OR[®] (tablet) or reference formulation Efexor XR[®] (capsule) was administered with one-week washout period. Plasma concentrations of venlafaxine were assayed for over a period of 72 hours with a well validated method using liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry (LC-MS-MS). The mean±S.D. of maximum concentration (C_{max}) and elimination half-life ($t_{1/2}$) were 64.7 ± 28.5 ng/mL, 9.2 ± 3.0 h, and 67.2 ± 30.2 ng/mL, 9.9 ± 3.5 h for test and reference formulations, respectively. Time to reach maximum concentration (T_{max}) expressed in median value (range), for the test and the reference, were 10 h (6-14) and 8 h (4-12), respectively. Similarly, area under the plasma concentration-time curve, from time zero to last sampling time (AUC_t) and from time zero to time infinity (AUC_{inf}), for test and reference formulations were 1185 ± 755 , 1326 ± 896 and 1124 ± 737 , 1185 ± 755 ng·h/mL, respectively. The parametric 90% confidence intervals on the mean of the differences between the two formulations (test-reference) of the log transformed values of AUC_t and C_{max} were 0.9630 to 1.1383 and 0.8650 to 1.0446, respectively. The overall results indicate that the two formulations are bioequivalent and can be prescribe interchangeably.

Key words – Venlafaxine, Pharmacokinetics, Bioequivalence, LC-MS-MS

벤라팍신(venlafaxine, (RS)-1-(2-dimethylamino-1-*p*-ethoxyphenyl ethyl)cyclohexanol)은 새로운 계열의 항우울제로 이미 시판되고 있는 삼환계 항우울제, 모노아민 산화효소 억제제 및 선택적 세로토닌 재흡수 억제제와 신경약리학적으로 구분되는 효과를 가지고 있다. 이 약물은 세로토닌의 재흡수를 선택적으로 억제하는 효과 외에도 노르에피네프린과 도파민의 재흡수도 다소 억제하는 것으로 보고되어 있다.^{1,2)} 경구 투여 시 벤라팍신의 흡수는 비교적 잘 되며 흡수 후 간에서 대부분 대사가 된다.^{3,4)} 간에서 벤라팍신은 CYP2D6에 의해 대부분 주활성대사체인 *O*-desmethylvenlafaxine으로 대사되며 이 대사체는 벤라팍신과 동등한 약리학적 효과를 나타낸다.⁵⁻⁷⁾ 그 외의 대사체로는 역시 약리활성을 갖는 *N*-desmethylvenlafaxine과 *N,O*-desmethylvenlafaxine이 있다.

Osmotic-controlled release oral delivery system (OROS)은 경구용 삼투압 펌프로 위장관의 운동이나 pH의 영향을 받지 않으면서 약물의 방출속도를 조절할 수 있는 매우 정교한 약물전달시스템이다. OROS 기술은 그 장점으로 인해 여러 가지 약물에 적용되어 nifedipine, verapamil, glipizide, doxazosin, oxybutinin 등의 제형이 시판되고 있으며, 최근에는 중추신경계 질환에 쓰이는 methylphenidate의 OROS 제형이 개발된 바 있다.⁸⁾

본 연구에서는 LC-MS-MS를 이용하여 벤라팍신의 두 가지 제제인 한국와이어스의 “이펙사[®]XR서방캡셀”을 대조약으로, OROS 제형인 영진약품공업(주)의 “벤팍신[®]OR서방정”을 시험약으로 하여 두 약물이 생체이용률에 있어서 통계학적으로 동등하다는 것을 입증하기 위해서 생물학적 동등성 시험 기준⁹⁾에 따라 건강한 성인 남자를 대상으로 시험하였다. 두 벤라팍신 제제의 혈장 중 농도 곡선하 면적(AUC)과 최고 혈장 중 농도(C_{max})를 분산분석(ANOVA, analysis of

*본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로
Tel : 041)550-3873, E-mail : kyg90@dankook.ac.kr

variance) 및 90% 신뢰구간을 이용한 통계 검정을 통해 생물학적 동등성을 비교, 판정하고자 하였다.

실험 방법

재료 및 시약

시험에 사용된 약물은 벤라팍신을 75 mg 함유한 정제 혹은 캡슐로써, 시험약인 “벤팍신[®]OR서방정(제조번호: 10933 02, 유효기한: 2007. 5.)”과 대조약인 “이팍사[®]XR서방캡셀(제조번호: L4662A, 유효기간: 2006. 7. 3.)”은 영진약품공업(주)로부터 얻었다.

표준물질은 영진약품공업(주)로부터 얻었으며, 내부표준물질인 플루옥세틴은 Sigma Chemical Co.(St. Louis, MO, 미국)의 것을 구입하였고, HPLC 장치에 사용한 아세트니트릴과 메탄올 및 정제수는 Fisher Scientific Co.(Springfield, NJ, 미국)로부터 구입하여 사용하였으며, 기타 그 외의 시약들은 1등급 시약들을 사용하였다.

기기 및 장치

혈중 약물 분석을 위해 펌프(Prostar 220, Varian, Palo Alto, CA, 미국), 자동주입기(Prostar 400, Varian, Palo Alto, CA, 미국) 등으로 구성된 HPLC system(Varian, Palo Alto, CA, 미국)의 HPLC장치를 사용하였으며, 검출기로는 1200L MS/MS(Varian, Palo Alto, CA, 미국)를, 데이터 처리는 Star Chromatography Workstation 6.0(Varian, Palo Alto, CA, 미국)을 이용하였다. 또한, 원심분리기(MF-300, 한일과학산업사, 인천, 한국), 탁상용 혼합기(Maxi Mix II, Thermolyne, Iowa, 미국)를 사용하였다.

피험자 선정 및 관리

피험자는 시험 당시 식품의약품안전청이 고시한 생물학적 동등성 시험 기준⁹⁾에 근거하여 만 19~55세의 건강한 성인 남성으로서 병력이 없고 현재 타 약물을 복용하고 있지 않은 지원자를 모집 공고하고 지원신청서를 받아 지원자 35인을 모집하였고, 선정기준에 모두 합당하고 제외기준에 해당되지 않는 자로서 생물학적동등성시험에 적합한 건강한 사람으로 판정된 24명을 피험자로 선정하였다. 피험자로 선정된 사람들의 평균 나이는 만 24.4세 (19-28)이며, 평균 체중은 68.4 kg (52-87)이었다. 모든 지원자들에게 시험에 대한 목적, 방법, 이상약물반응 발생 가능성 및 이에 대한 대책 등을 설명하고 참가동의서를 받은 후 생물학적동등성 시험을 실시하였다.

모든 피험자들에게 시험 전 10일간, 시험기간 중 및 휴약

기간 중에는 음주나 항생제 및 진통제를 포함한 일체의 약물의 복용을 금지시켰다. 시험 전 저녁부터 모두 동일하게 12시간을 이상을 절식시키고, 물 이외의 음료수는 제한하였다. 또한, 시험 당일 투약 후 4시간까지 절식하고 매 식사는 동일하게 제공하였으며, 제 2기에서도 동일하게 관리하였다.

약물 투약 및 혈액 채취

약물투약은 2시기 2제품의 라틴방격법에 따른 교차시험법으로 투약계획을 세우고 24명의 피험자를 군당 12인씩 무작위로 A, B 2군으로 나누고 제 1기 때 A군에는 대조약인 “이팍사[®]XR서방캡셀”을 B군에는 시험약인 “벤팍신[®]OR서방정”을 투여하였고, 제 2기 때에는 그 반대로 투여하였다. 투여량은 각 제제 모두 1정 혹은 캡셀(벤라팍신으로써 75 mg)으로 하였다. Patat¹⁰⁾ 등에 의하면 건강한 성인 16명에게 벤라팍신 서방형제제 75 mg을 단회 경구투여 시 평균 C_{max} 는 36 ± 15 ng/mL, T_{max} 는 5.8 ± 1.6 시간, 반감기는 9.1 ± 5.1 시간으로 나타났다¹¹⁾ 또한, 또 다른 시험에 의하면 건강한 성인 20명에게 벤라팍신 서방형제제 150 mg을 단회 경구투여 시 C_{max} 는 158.7 ± 57.8 ng/mL, T_{max} 는 9.6 ± 2.3 시간, 반감기는 13.3 ± 3.3 시간으로 나타났다¹¹⁾ 두 보고에서 확인한 반감기를 근거로 생물학적 동등성 시험기준 제 18조 제 4항 휴약 기간의 산정기준에 따라 충분한 휴약 기간을 두고자 휴약기간을 7일로 하였다.

시험당일 피험자들의 상완 정맥부위에 heparin-locked(150 unit/mL) angio catheter(보인메디카, 구미, 한국)를 설치하고 blank 혈액으로 각각 10 mL 씩을 채혈한 후, 대조약 또는 시험약 각각 1정 혹은 캡셀(벤라팍신으로써 75 mg)을 물 240 mL와 함께 투약하였다. 피험자 간 복약시간의 차이는 채혈시간을 고려하여 약 2분 간격으로 하였다. 채혈은 벤라팍신 서방형제제의 혈중소실반감기(약 13시간)을 토대로 반감기의 3배 이상인 72시간동안 실시하였고, 채혈 횟수는 약물 투약 직전과 투약 후 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 24, 36, 48 및 72시간의 총 15시점에서 실시하였다.

채취된 혈액은 vacutainer(보인메디카, 구미, 한국)로 옮기고, 3000 rpm에서 10분간 원심분리한 후 혈장을 취하여 micro tube에 옮겨 담고 분석 시까지 -70°C 에서 보관하였다.

혈장 중 벤라팍신의 정량

혈장 중 벤라팍신의 농도를 측정하기 위하여 이미 보고된^{12,13)} 분석법을 참조하여 생체시료를 분석하였다.

LC-MS-MS 조건 - 분석용 컬럼은 YMC Hydrosphere C₁₈(입자경 3 μm , 50 \times 2.1 mm, YMC, Kyoto, Japan)를 이용하였으며 이동상으로는 1 mM formic acid 및 0.5 mM am-

monium acetate 수용액과 acetonitrile의 혼합액(20:80, v/v)을, 유속은 230 $\mu\text{L}/\text{min}$, 주입량은 5 μL 로 LC-MS-MS에 주입하였다. 벤라팍신의 검출은 MS-MS MRM(multiple reaction monitoring)방법으로 검출하고, electro-spray ionization(ESI)의 방법으로 이온화를 하였으며, nebulizing gas, turbo gas 및 curtain gas로는 질소를 이용하였고, collision gas로는 argon을 사용하였다. Nebulizer의 온도는 350°C로 설정하고, 압력은 22 psi로 전압은 15000 V에서 분석하였다. MRM mode로 벤라팍신(m/z)은 278 \rightarrow 260 (-9.0 eV), 플루옥세틴(내부표준물질)(m/z)은 310 \rightarrow 148 (-6.5 eV)을 모니터링 하였다.

검량선의 작성 - 검량선 작성을 위하여 벤라팍신 표준품을 메탄올에 녹여 농도를 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 로 만든 후 냉장 보관시키고, 이 용액을 냉동 보관하였던 공혈장으로 희석하여 벤라팍신의 혈장 중 농도가 각각 2 (정량한계 농도), 10, 20, 50, 100, 200 및 500 ng/mL 농도가 되도록 혈장시료를 만들었다. 각각의 표준혈장 200 μL 에 내부표준물질로 플루옥세틴(1 $\mu\text{g}/\text{mL}$) 40 μL 를 넣고 흔들어 섞은 뒤 4 mL의 추출용매(dichloromethane: ether=30:70 (v/v))를 가하고, 5분간 rotator mixer로 혼합한 후 -70°C에 15분간 방치시켜 수층을 동결시켰다. 상등액을 깨끗한 tube에 따라내고, 질소기류 하에 증발시킨 후 잔사에 300 μL 의 이동상을 가하여 제조성한 후, 10분 동안 12,000 rpm에서 원심분리 시키고 이중 5 μL 의 상등액을 취하여 LC-MS-MS에 주입하였다. 여기에서 얻은 내부표준물질의 면적비에 대한 벤라팍신의 면적비를 가지고 검량선을 작성하였으며 하루에 실험을 5번 시행하여 일내 재현성을 구하였고 연속하여 8일간 실험을 행하여 일간 재현성을 구하였다.

혈장 시료의 처리 및 혈중 농도의 계산 - 혈장 시료의 분석은 피험자로부터 시간별로 채취하여 -70°C에 보관했던 혈장 시료를 실온에 방치하여 녹인 후, 이 혈장 200 μL 를 취하여 상기 검량선 작성을 위한 시료 처리법과 동일한 방법으로 시료를 처리하여 실시하였다. 이에 따라 얻은 크로마토그램으로부터 내부표준물질의 피크 면적에 대한 벤라팍신의 면적비를 구하여 미리 작성된 검량선에 의해 혈장 중 벤라팍신의 농도를 산출하였다.

약물 속도론적 parameter의 분석 및 생물학적동등성 평가

제 1기 및 제 2기 시험을 통해 얻은 피험자들의 대조약과 시험약의 시간대별 혈장 중 농도 데이터를 국립독성연구원로부터 제공받은 BA Calc 2002 프로그램을 이용하여 72 시간까지의 AUC, 무한대까지의 혈장 중 농도 곡선하 면적(AUC_{inf}), C_{max} 및 T_{max}을 구한 후, 측정치와 계산치를 평균 \pm 표준편차로 나타내었다. 생물학적동등성시험기준⁹⁾에 의하

여 두 제제의 동등성을 평가하고 T_{max}를 제외한 파라미터들에 대해 로그 변환한 후, K-BE Test 2002를 이용하여 분산분석(ANOVA)을 실시하고 각 변동요인 간에 유의성 여부를 검토하였으며 대조약과 시험약의 로그변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간을 구함으로써 한국와이어스의 “이팍사[®]XR서방캡셀”과 영진약품공업(주)의 “벤라팍신[®]OR서방정”의 생물학적동등성 여부를 판정하였다.

실험 결과 및 고찰

혈장 중 벤라팍신의 정량

벤라팍신과 내부표준물질인 플루옥세틴의 precursor ion은 positive ion mode에서 [M+H]⁺으로 검출되어, 벤라팍신은 m/z 278 및 플루옥세틴은 m/z 310의 ion을 precursor ion으로 선정하였다. 선정된 precursor ion의 product ion scan을 통하여 가장 많이 검출되는 벤라팍신 및 플루옥세틴의 product ion은 각각 m/z 260 (Figure 1)과 m/z 148 (Figure 2)의 ion으로 선정하였다.

혈장 중의 벤라팍신을 liquid extraction을 이용하여 추출하고, LC-MS-MS를 이용하여 분석한 결과 Figure 3과 같이 벤라팍신은 약 0.75분, 내부표준물질인 플루옥세틴은 약 0.80분에서 내부 간섭물질 없이 검출되었다.

공혈장, 2(정량한계 농도), 10, 20, 50, 100, 200 및 500 ng/mL의 혈장표준액을 분석하였을 때, $y=0.0187x-0.0038$ ($r^2=0.9999$)로 2~500 ng/mL의 양호한 직선성을 나타내는 검량선을 얻을 수 있었다. 또한, 동일 농도 범위에서 벤라팍신과 내부표준물질의 피크면적비의 표준편차를 벤라팍신과 내부표준물질의 피크면적비의 평균값으로 나눈 비의 백분율

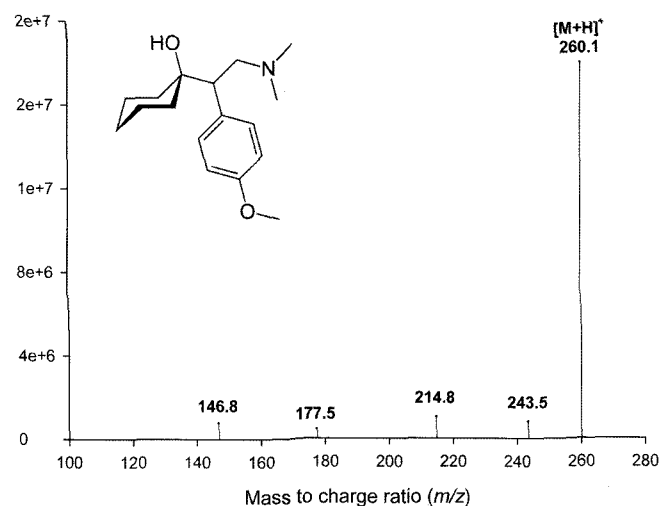


Figure 1—Product ion mass spectrum used in MRM for venlafaxine determination.

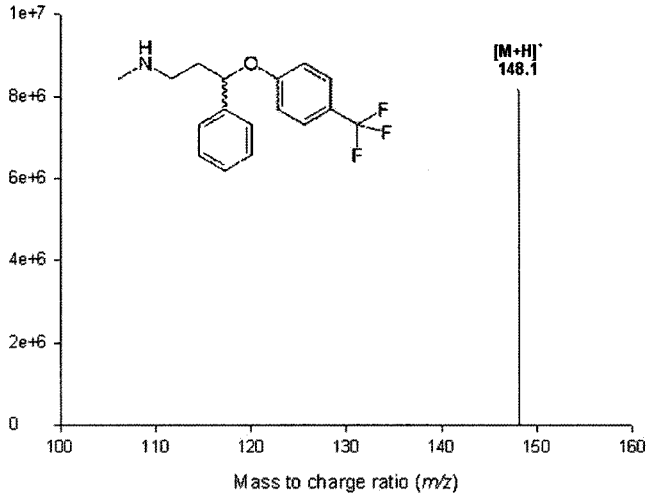


Figure 2—Product ion mass spectrum used in MRM for fluoxetine determination.

을 구함으로써 일간 정밀성과 일내 정밀성을 구하여 변동계수를 확인한 결과 모두 15% 이하임을 확인하였다. 정량한계는 신호 대 잡음비(S/N ratio)를 10으로 하여 검토한 결과 정밀성이 20% 이하이고, 정확성이 80-120%인 조건을 만족하는 농도로 하여 2 ng/mL로 정하였다.

혈장 중 벤라팍신에 대한 본 LC-MS-MS 분석법은 인체에 대한 생체이용률 시험에 이용될 수 있는 충분한 감도, 특이성, 직선성 및 정밀성을 갖고 있음을 알 수 있었다(Table I).

Table I—Precision and Accuracy for the Determination of Venlafaxine in Human Plasma

Concentration (ng/mL)	Precision C.V.* (%)		Accuracy (%; n=5)
	Intra-day (n=5)	Inter-day (n=8)	
2	6.97	5.77	106.95
10	1.77	7.73	111.21
20	6.20	7.62	96.37
50	4.28	7.48	100.75
100	4.44	6.70	105.85
200	1.61	8.47	108.51
500	3.64	7.86	95.71

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

혈장 중 벤라팍신의 농도추이

각 12명의 A군과 B군의 피험자에게 대조약 및 시험약을 각각 1정 혹은 캡셀을 투여한 후 1시간부터 72시간까지 총 15시점에서 얻은 혈장 중 벤라팍신의 평균 농도 추이를 Figure 4에 나타내었다. 또한, 피험자로부터 산출한 약물속도론적 파라미터(AUC_t, AUC_{inf}, C_{max}, T_{max} 및 t_{1/2})의 평균값을 Table II에 나타내었다. 대조약 및 시험약의 AUC의 평균값은 1124±737 및 1185±755 (ng·h/mL)로 대조약에 비해 그 차가 5.40% 였으며, AUC_{inf}은 각각 1216±806 및 1326±896 (ng·h/mL)로 두 제제의 차이가 9.04% 였다. 대조약 및 시험약의 C_{max}의 평균값은 67.2±30.3 및 64.7±

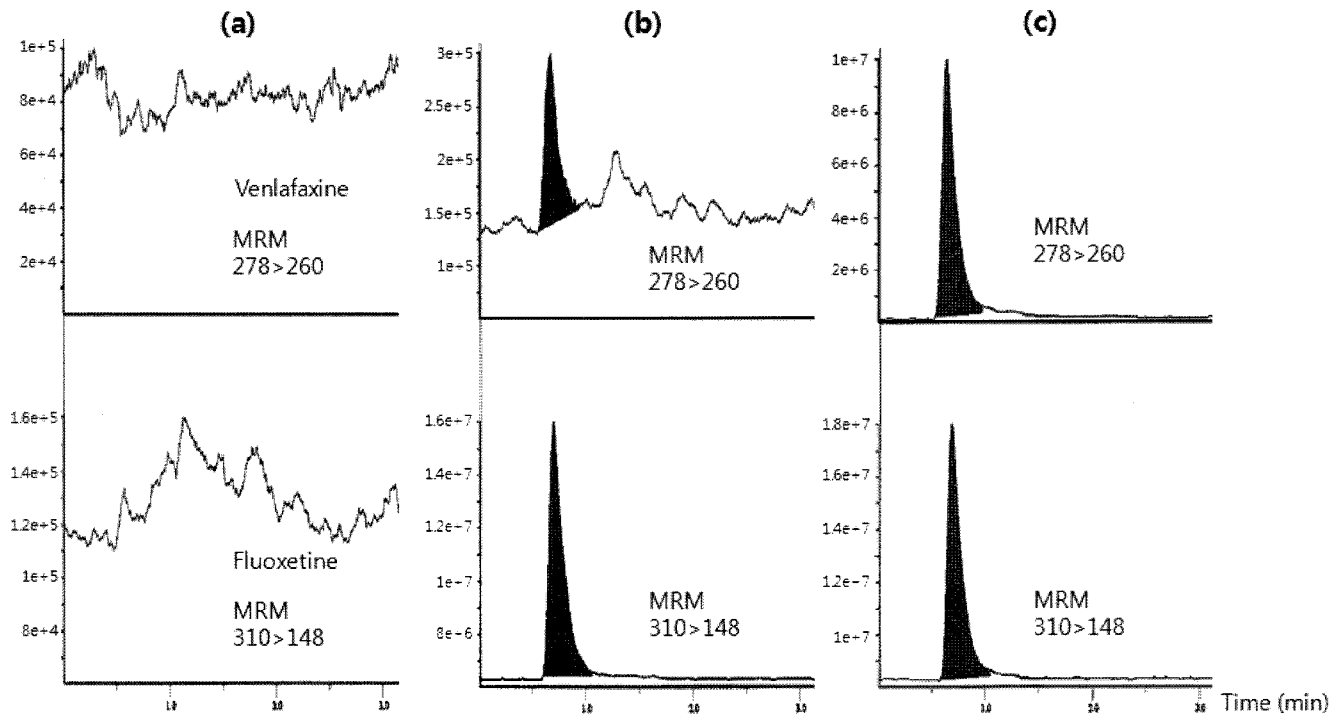


Figure 3—LC-MS-MS chromatograms of venlafaxine (MRM, 278>260) and fluoxetine (MRM, 310>148). (a) Plasma blank, (b) LLOQ, 2 ng/ml, (c) concentration around C_{max}.

Table II—Pharmacokinetic Parameters of Venlafaxine after Single 75 mg Oral Dose of Two Formulations (n=24)

Volunteer	Efexor XR Capsule					Venlafaxine OR tablet				
	AUC _t (ng·h/mL)	AUC _{inf} (ng·h/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	t _{1/2} (h)	AUC _t (ng·h/mL)	AUC _{inf} (ng·h/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	t _{1/2} (h)
A1	350	382	36.3	8	9.3	450	533	35.0	8	12.7
A2	1662	1708	105.0	8	12.9	1926	2135	80.5	10	13.7
A3	1967	2075	96.7	8	10.5	1771	2089	102.4	6	12.3
A4	606	707	46.5	6	18.9	596	645	34.0	6	7.8
A5	558	592	36.6	10	10.7	674	726	35.5	14	13.0
A6	1455	1583	86.6	8	11.1	1370	1406	71.8	14	7.5
A7	2108	2151	101.9	12	12.5	2559	3163	99.0	14	9.5
A8	348	365	38.2	10	1.7	227	260	17.9	10	6.4
A9	855	984	62.6	6	11.0	1274	1347	71.4	8	7.2
A10	1303	1330	70.0	8	5.9	1607	1719	81.9	10	6.9
A11	593	627	39.0	10	7.5	1100	1149	68.7	12	6.7
A12	2012	2205	102.8	10	9.5	1697	1880	93.9	10	9.8
B1	505	594	34.4	6	10.9	406	429	27.5	6	7.2
B2	1032	1132	59.6	6	10.2	870	915	53.6	10	7.7
B3	896	925	68.7	8	6.4	952	1046	63.0	14	7.7
B4	635	671	37.9	4	7.3	839	871	59.0	6	6.5
B5	1104	1193	61.4	6	9.1	1155	1240	66.6	8	7.8
B6	511	543	39.8	8	10.5	598	676	41.4	8	9.7
B7	945	1012	54.3	6	10.9	806	966	43.8	12	11.2
B8	3091	3290	152.0	6	11.8	2617	3015	132.6	12	15.8
B9	638	743	63.4	10	6.3	529	594	55.7	10	5.5
B10	655	677	67.0	8	6.9	534	589	48.0	6	5.9
B11	2484	2995	104.5	10	16.2	3032	3531	110.7	14	15.2
B12	674	709	47.9	10	10.4	857	906	58.0	10	7.6
Mean	1124	1216	67.2	8 ^a	9.9	1185	1326	64.7	10 ^a	9.2
S.D.	737	806	30.2	(4-12)	3.5	755	896	28.5	(6-14)	3.0

^aData expressed in median (range)

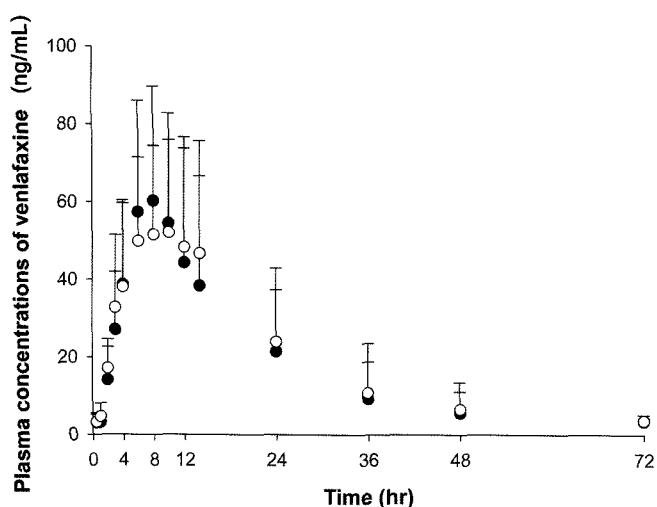


Figure 4—Mean (n=24) plasma concentration-time profile of venlafaxine after oral administration of Efexor[®]XR capsules (○) and Venlafaxine[®]OR tablets (●) at the dose of 75 mg of venlafaxine. Vertical bar represents S.D..

28.5 (ng/mL)로 차이가 3.79% 이었으며, T_{max}의 중앙값 (median)은 대조약이 8(4-12) (h), 시험약이 10(6-14) (h)로 나타났다. 반감기(t_{1/2})의 평균값은 대조약이 9.9±3.5 (h), 시험약이 9.2±3.0 (h) 이었다.

평가항목에 대한 통계학적 고찰

1기와 2기에 있어서 각 피험자의 AUC_t, AUC_{inf} 및 C_{max} 값에 대한 분산분석 결과를 Table III에 나타내었다.

Table III—Statistical Results of Bioequivalence Evaluation for Ln-transformed AUC_t, AUC_{inf} and C_{max}

	Classical (shortest) confidence interval (C.I.)	
	Point estimate	90% C.I.
AUC _t	1.046	0.9630~1.1383
AUC _{inf}	1.070	0.9840~1.1651
C _{max}	0.950	0.8650~1.0446

AUC_t, AUC_{inf}, C_{max}에 대한 결과를 보면 유의수준 (α)=0.05 일때, 구간 순서 효과 검정에 대한 F 비(F_G)가 F 분석표의 한계값인 F(1, 24)=4.301 보다 작아 교차 시험이 제대로 이루어졌음을 확인할 수 있었으며, 개체내 변동에서 기간별(period effect) 변동 및 제제별(formulation effect) 변동 모두 유의적인 차이를 보이지 않았다.

로그변환한 평균치 차의 AUC_t, AUC_{inf} 및 C_{max}에 대한 90% 신뢰한계는 각각 log 0.9630~log 1.1383, log 0.9840~log 1.1651 및 log 0.8650~log 1.0446로 나타나 생물학적동등성시험 기준인 log 0.8에서 log 1.25이내인 조건을 만족함으로써 벤라팍신의 두 제제가 생물학적으로 동등함을 알 수 있었다.

결 론

두 종류의 벤라팍신 제제인 영진약품공업(주)의 “벤팍신[®]OR서방정”과 한국와이어스의 “이팍사[®]XR서방캡셀”이 그 생체이용률에 있어 생물학적으로 동등함을 평가하기 위해 건강 성인 남자 24명을 대상으로 2×2 라틴방격법에 따라 벤라팍신 1정 혹은 1캡셀(벤라팍신으로써 75 mg)을 경구 투여한 후, 72시간에 걸쳐 총 15시점에서 채혈하고 LC-MS-MS를 이용하여 혈장 중 약물의 농도를 측정하여 얻은 결론은 다음과 같다.

1. LC-MS-MS를 이용하여 혈장 중 벤라팍신의 농도를 빠른 시간 내에 2 ng/mL(정량한계농도)까지 측정함으로써 생체 이용률의 시험에 이용할 수 있는 충분한 감도, 특이성, 직선성 및 정밀성을 갖는 분석조건을 확립할 수 있었다.

2. 두 약물의 분산분석 결과 로그변환한 AUC_t, AUC_{inf}, C_{max}에 대한 결과를 보면 유의수준(α)=0.05에서 구간 순서 효과는 나타나지 않았으며, 90% 신뢰한계가 모두 log 0.8 ~log 1.25이어야 하는 생물학적동등성 시험기준을 만족하였다.

이상의 결과를 종합해보면 시험약인 “벤팍신[®]OR서방정”은 대조약인 “이팍사[®]XR서방캡셀”에 대하여 생물학적동등성시험의 판단 기준인 2항목(AUC_t, C_{max})에서 모두 동등한 것으로 나타나 이 두 제제는 생물학적으로 동등하다고 사료되었다.

감사의 말씀

본 연구는 영진약품공업(주)의 지원을 받아 단국대학교 의과대학 약리학교실에서 수행되었으며, 이에 감사드립니다.

참고문헌

1) J. P. Feighner, The role of venlafaxine in antidepressant

therapy, *J. Clin. Psychiatry*, **55**(Suppl.A), 62-68 (1994).

- 2) Y. Lecrubier, Clinical utility of venlafaxine in comparison with other antidepressants, *Int. Clin. Psychopharmacol.*, **10**(Suppl.2), 29-35 (1995).
- 3) E. A. Muth, J. A. Moyer, J. T. Haskins, T. H. Andree and G. E. M. Husbands, Biochemical, neurophysiological and behavioral effects of WY 45,233, its enantiomers, and other identified metabolites of the antidepressant venlafaxine, *Drug Dev. Res.*, **23**, 191-199 (1991).
- 4) S. M. Troy, V. D. Parker, R. J. Fruncillo and S. T. Chiang, The pharmacokinetics of venlafaxine when given in a twice-daily regimen, *J. Clin. Pharmacol.*, **35**, 404-409 (1995).
- 5) S. E. Ball, D. Ahern, J. Scatina and J. Kao, Venlafaxine: in vitro inhibition of CYP2D6 dependent imipramine and desipramine metabolism; comparative studies with selected SSRIs, and effects on human hepatic CYP3A4, CYP2C9 and CYP1A2, *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **43**, 619-626 (1997).
- 6) K. J. Klamerus, K. Maloney, R. L. Rudolph, S. F. Sisenwine, W. J. Jusko and S. T. Chiang, Introduction of a composition parameter to the pharmacokinetics of venlafaxine and its active O-desmethyl metabolite, *J. Clin. Pharmacol.*, **32**, 716-724 (1992).
- 7) S. F. Sisenwine, J. Politowski, K. Birk, G. White, M. Dyroff, A prefatory investigation of the metabolic disposition of Wy-45,030 in man, *Acta Pharmacol. Toxicol.*, **59**(Suppl. 5), 312 (1986).
- 8) R. Conley, S. K. Gupta and G. Sathyan, Clinical spectrum of the osmotic-controlled release oral delivery system (OROS), an advanced oral delivery form, *Curr. Med. Res. Opin.*, **22**(10), 1879-1892 (2006).
- 9) 식품의약품안전청 고시 제 2002-60호(2002. 11. 22). 생물학적동등성시험 기준.
- 10) A. Patat, S. Troy, J. Burke, S. Trocherie, P. Danjou, F. Le Coz, H. Allain and J. M. Gandon, Absolute bioavailability and electroencephalographic effects of conventional and extended-release formulations of venlafaxine in healthy subjects, *J. Clin. Pharmacol.*, **38**, 256-267 (1998).
- 11) S. M. Troy, V. P. Parker, D. R. Hicks, G. M. Pollack and S. T. Chiang, Pharmacokinetics and effect of food on the bioavailability of orally administered venlafaxine, *J. Clin. Pharmacol.*, **37**, 954-961 (1997).
- 12) K. Titier, N. Castaing, E. Scotto-Gomez, F. Pehourcq, N. Moore and M. Molimard, High-performance liquid chromatography method with diode array detection for identification and quantification of the eight new antidepressants and five their active metabolites in plasma after overdose, *Ther. Drug Monit.*, **25**, 581-587 (2003).
- 13) J. Bhatt, A. Jangid, G. Venkatesh, G. Subbaiah and S. Singh, Liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS-MS) method for simultaneous determination of venlafaxine and its active metabolite O-desmethyl venlafaxine in human plasma, *J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.*, **829**(1-2), 75-81 (2005).