

리마틸 정(부시라민 100 mg)에 대한 부시린 정의 생물학적 동등성

조혜영 · 이문석 · 오인준 · 김동현* · 문재동** · 이용복†

전남대학교 약학대학/약품개발연구소

*한국과학기술연구원, **전남대학교 의과대학

(2001년 1월 29일 접수)

Bioequivalence of Bucilin Tablet to Rimatil Tablet (Bucillamine 100 mg)

Hea-Young Cho, Moon-Seok Lee, Injoon Oh, Dong-Hyun Kim*,
Jai-Dong Moon** and Yong-Bok Lee†

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

*Korea Institute of Science and Technology, Seoul 136-791, Korea

**Medical School, Chonnam National University, Kwangju 501-757, Korea

(Received January 29, 2001)

ABSTRACT—Bucillamine is a novel cysteine derivative with two free intramolecular sulfhydryl groups, and has a preventive and therapeutic effect on adjuvant arthritis, suggesting its antirheumatic action. With respect to the effect on the immune system, bucillamine-exerted such immunoregulating actions are to normalize an excessive reduction or acceleration in immune reaction. It is useful not only in patients with early stage of rheumatoid arthritis (RA) but also in those with active RA retained for more than 10 years. The purpose of the present study was to evaluate the bioequivalence of two bucillamine tablets, Rimatil™ (Chong Kun Dang Pharmaceutical Co., Ltd.) and Bucilin™ (Kuhn Il Pharmaceutical Co., Ltd.), according to the guidelines of Korea Food and Drug Administration (KFDA). Eighteen normal male volunteers, 23.67±2.09 years in age and 65.03±6.73 kg in body weight, were divided into two groups and a randomized 2×2 cross-over study was employed. After three tablets containing 100 mg of bucillamine per tablet were orally administered, blood was taken at pre-determined time intervals and the concentrations of bucillamine in serum were determined using GC/MS with mass selective detector. 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. The results showed that the differences in AUC_t, C_{max} and T_{max} between two tablets were -0.29%, -3.20% and 8.22%, respectively, when calculated against the Rimatil™ tablet. The powers (1-β) for AUC_t and C_{max} were 84.31% and 91.16%, respectively. Minimum detectable differences (Δ) at α=0.10 and 1-β=0.8 were less than 20% (e.g., 18.58% and 16.51% for AUC_t and C_{max}, respectively). The 90% confidence intervals were within ±20% (e.g., -12.77~12.20 for AUC_t and -14.30~7.90 for C_{max}). Two parameters met the criteria of KFDA for bioequivalence, indicating that Bucilin™ tablet is bioequivalent to Rimatil™ tablet.

Keywords—Bucillamine, Rimatil™, Bucilin™, Bioequivalence, GC/MS

부시라민(bucillamine)은 N-(2-mercapto-2-methylpropanoyl)-L-cysteine으로 류마티스성 관절염환자에게서 나타나는 면역 이상증 과다상승되어 있는 helper-T cell의 기능을 억제시키는 반면, 저하되어 있는 suppressor-T cell의 기능을 항진시키는 등 면역조절작용을 나타낸다. 또한 류마티스성 관절염의 활동성 지표인 적혈구 침강속도, 동통 관절수, 부종 등을 개선시키므로 활동성 류마티스의 초기에 특히 효과적이다.¹⁾ 부시라민 200 mg과 400 mg 경구투여시 최고 혈청중 농도에

도달하는 시간은 약 1시간이내이며 생물학적 반감기는 1.03 시간과 1.17시간이고, 투여후 24시간이내에 투여량의 약 40%가 뇨중으로 배설된다.¹⁾

국내에서는 (주)종근당에서 “리마틸® 정”이라는 상품명으로 부시라민 정제(부시라민 100 mg)를 일본, Santen 주식회사에서 수입하여 판매하고 있다. 이와 제제학적으로 동등한 제제나 제제학적으로 대체 가능한 제제의 판매를 위해서는 식품의약품안전청이 고시한 생물학적 동등성 시험 기준(이하 동등성 시험 기준)²⁾에 따라 생체 시험을 통해 생체이용률에 있어서 통계학적으로 동등하다는 것을 입증하여야 한다.

본 연구에서는 건일제약 주식회사가 발매하고자 하는 부

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

시라민 제제인 “부시린 정”이 기존의 부시라민 제제인 “리마틸® 정”과 그 생체이용률에 있어서 통계학적으로 동등하다는 것을 입증하기 위해서 생물학적 동등성 시험 기준²⁾에 따라 건강한 성인 남자(20~29세) 18명을 대상으로 라틴 방격법에 따라 생체내 이용률 시험을 한 후, 얻어진 부시라민의 혈청중 약물농도-시간곡선하 면적(AUC), 최고 혈청중 농도(C_{max})와 최고 혈청중 농도 도달시간(T_{max})에 대하여 분산분석(ANOVA, analysis of variance)을 행하였다. 이 시험은 식품의약품안전청으로부터 시험계획서의 승인을 얻은 후 시험계획서에 따라 수행되었으며 모든 피험자의 동의를 받아서 수행하였다.

실험방법

시약 및 기기

실험에 사용된 시험약은 보건복지부로부터 조건부 허가를 받아 건일제약 주식회사(서울)에서 자가 제조하여 보건복지부장관의 제조품목허가증 기준 및 시험방법 항에 따라 시험하여 적합 판정을 받은 부시린 정(제조번호: KI-1902, 제조일자: 2000. 3. 22, 부시라민 100 mg), 대조약은 (주)종근당(서울)에서 시판하고 있는 리마틸® 정(제조번호: RM0507, 사용기한: 2002. 5. 31)으로서 부시라민을 100 mg 함유하는 정제이었다.

부시라민 표준품은 건일제약으로부터 제공받았으며, 내부 표준물질로 사용한 [1-(s)-3-mercapto-2-methylpropanoyl]-L-propyl-L-phenylalanine]은 大原藥品工業株式會社(일본)로부터 구입하였다. 2-Mercaptoethanol 및 MTBSTFA [N-methyl-N-(tert-butyl-dimethylsilyl)-trifluoroacetamide](이상 Sigma Chemical Co., St. Louis, MO, 미국), methylene chloride(Fisher Scientific., Fair Lawn, NJ, 미국), 생리식염수 및 헤파린(이상 중외제약, 서울)은 시판품을, 증류수는 Milli Q (Millipore Co., Milford, MA, 미국)에서 18 M Ω -cm로 통과시킨 것을 사용하였으며, 기타 시약들은 특급 및 1급 시약들을 사용하였다.

기기로는 gas chromatography HP 5890II/HP 5972 (Hewlett-Packard Co., Wilmington, DE, 미국)를, 검출기로는 mass selective detector(Hewlett-Packard Co., Wilmington, DE, 미국)를 이용하였으며, 원심분리형 농축기(CVE-200D, Tokyo Rikakikai Co., Tokyo, 일본), 냉각회수기(UT-80, Tokyo Rikakikai Co., Tokyo, 일본), 원심분리기(H-31, Kokusan Industrial Co., Tokyo, 일본) 및 탁상용 혼합기(G560, Scientific Co., Bohemia, NY, 미국)등을 사용하였다.

피험자 선정

피험자는 식품의약품안전청이 고시한 생물학적 동등성 시험 기준²⁾에 근거하여 20~29세의 건강한 성인 남성 지원자를 공고를 통하여 모집하였다. 34명의 지원자가 이 시험에 대한 설명회에 참석하였다. 이들 중 전남대학교 병원(광주)에서 전문의사의 건강진단을 실시하여 건강인으로 판정된 자 중에서 18인을 선정하였다. 피험자로 선정된 사람들의 평균체중은 65.03 kg, 나이는 20~27살(평균 23.67살)이었다. 이들로부터 동의서를 받은 후 생물학적 동등성 시험을 실시하였다.

모든 지원자는 정해진 투약일 일주일 전부터 항생제 및 진통제 등을 포함한 일체의 약물 복용을 금지시켰고, 시험 전날 오후 8시부터 시험 당일 투약 후 4시간까지는 금식시켰으며, 시험 기간 중에는 연구자의 지시에 따라 모두 같은 식단의 식사 및 경미한 활동을 하게 하였다.

약물 투약 및 혈액 채취

본 연구의 투약계획을 세우기 위해 건강한 성인 남성지원자 4인에 대하여 부시라민 100 mg을 투여하여 예비시험한 결과, 혈청중 부시라민을 그 정량감도를 향상시킨 GC/MS 방법으로도 검출할 수 없는 채혈점 수가 너무 많아 약물속도론적으로 의미있는 파라미터를 구할 수가 없었다. 부시라민의 용법·용량은 부시라민으로서 1회 100 mg씩 1일 3회 복용하며, 1일 1~3정의 범위에서 환자에 따라 적절히 증감하고 1일 최대 용량은 부시라민으로서 300 mg으로 되어있다. 따라서 본 연구에서는 투여량을 3정(부시라민 300 mg)으로 결정하였다.

약물 투약은 2시기 2제제의 라틴 방격법에 따른 교차시험법으로 투약계획을 세우고 18명의 피험자를 군당 9인씩 임의로 A, B 2군으로 나누고 제 I군에서 A군에는 대조약인 “리마틸® 정”을, B군에는 시험약인 “부시린 정”을 투여하였고 제 II군에서는 그 반대로 투여하였다. 한편, 부시라민의 최종상의 반감기는 200 mg과 400 mg 경구투여시 1.03시간과 1.17시간으로 보고되어 있어¹⁾ 생물학적 동등성 시험 기준 제 18조 제 4항 휴약기간의 산정기준에 따라 충분한 휴약기간을 두고자 1주일로 하였다.

피험자들 모두에게 heparin-locked(150 unit/ml) Angiocatheter(JELCO™, 22G, Jonson&Jonson Medical, Pomezia, Italia)를 팔 정맥부위에 설치하고 대조약 또는 시험약 각각 3정씩을 150 ml의 물과 함께 복용시켰다. 다음 각 피험자로부터 투약직전, 20, 40, 60, 80, 100, 120, 150, 180 및 240 분(총 10시점)에 약 5 ml의 혈액을 채취하여 혈구분리용 원심분리관에 넣고 3000 rpm에서 20분간 원심 분리한 후 즉시

혈청 분리관을 사용하여 혈청을 채취하고 분석시까지 영하 70°C에서 보관하였다.

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

혈청중 부시라민의 정량

혈청중 미변화체로서 약효를 나타내는 부시라민의 농도를 이미 보고된 부시라민의 GC/MS 분석법³⁾을 참고, 다소 수정하여 내부표준물질과 부시라민 분자내에 존재하는 1~2개의 free sulfhydryl기 및 carboxy기와 MTBSTFA[N-methyl-N-(tert-butyl-dimethylsilyl)-trifluoroacetamide] 2~3분자와 반응시켜 silylation된 내부표준물질과 부시라민 유도체를 mass selective ion monitoring(sim)으로 scan 범위를 40에서 600 m/z로 고정하고, sim 535와 508에서 각각의 내부표준물질과 부시라민 유도체 fragment ion의 피이크 면적으로 분석하였다. 상기 기기조건하에서 컬럼은 fused silica capillary column(Ultra-1, 14 m×0.20 mm i.d. 0.33 μm film thickness, Hewlett-Packard Co., Wilmington, DE, 미국)을, carrier gas로는 ultrapure grade helium을 사용하였고 주입기와 검출기의 온도는 각각 300°C로, oven 온도는 200°C에서 1.5분간 유지하고 분당 20°C씩 상승시킨 후 300°C에서 9분간 유지되도록 조절하여 시료를 2 μl 주입하여 정량하였으며 다음과 같이 검량선을 작성하였다.

대조혈청 0.9 ml에 부시라민 표준액 100 μl를 첨가하여 혈청중 약물농도가 부시라민으로서 100, 250, 500, 1000, 2000, 5000, 10000 및 20000 ng/ml가 되도록 검량선용 표준혈청액을 조제하였다. 각각의 검량선용 표준혈청액 1.0 ml에 내부표준물질로 {1-[(s)-3-mercapto-2-methylpropanoyl]-L-propyl-L-phenylalanine}이 100 μg/ml 들어있는 액 50 μl, 1 M 2-mercaptoethanol 50 μl와 2 N 염산 90 μl를 넣고 잘 섞은 다음 5 ml methylene chloride 용액을 넣고 2분 30초간 진탕한 후 3000 rpm에서 10분간 원심분리하였다. 이 조작을 2회 반복하였다. 유기 용매층을 취하여 증발 건조시킨 후 vacuum desiccator에 1시간 방치하였다. 100 μl MTBSTFA/acetonitrile(1:1, v/v)을 첨가하여 80°C에서 70분간 반응시킨 후 2 μl를 취하여 GC/MS에 주입하였다. 여기에서 얻은 내부표준물질의 피이크 면적에 대한 부시라민의 피이크 면적비를 가지고 검량선을 작성하였으며 하루에 실험은 3번 시행하여 일내 재현성을 구하였고 연속하여 3일간 실험을 행하여 일간 재현성을 구하였다. 또한, 250, 2000 및 10000 ng/ml의 농도에서 10회 반복측정하여 분석의 정확성을 평가하였다.

한편, 혈청 시료의 분석은 먼저 피험자로부터 각 시간별

로 채취하여 영하 70°C에 보관했던 혈청시료를 실온에 방치하여 녹인 후 3초간 진탕한 다음 이 혈청 1.0 ml를 취하여 시험관에 옮기고 여기에 내부표준물질로 {1-[(s)-3-mercapto-2-methylpropanoyl]-L-propyl-L-phenylalanine}이 100 μg/ml 들어있는 액 50 μl, 1 M 2-mercaptoethanol 50 μl와 2 N 염산 90 μl를 넣고 잘 섞은 후 다음 상기 검량선 작성을 위한 추출법에 따라 추출하여 얻어진 크로마토그램으로부터 내부표준물질의 피이크 면적에 대한 부시라민의 피이크 면적비를 구하여 미리 작성된 검량선에 의해 혈청 시료중 부시라민 농도를 산출하였다.

약물속도론적 파라미터의 분석

리마틸 및 부시린 정을 각각 3정씩 18명의 지원자에게 라틴 방격법에 따른 교차시험법에 따라 경구 투여하여 얻은 각 제품의 혈청중 약물농도-시간 곡선으로부터 약물속도론적 파라미터인 AUC_t, C_{max} 및 T_{max}를 구하였으며 이들 두 제품에서 각각 얻은 값을 생물학적 동등성 시험 통계처리용 프로그램인 K-BEtest^{®4)}를 이용하여 유의수준 α=0.10에서 분산분석하였고, 자유도(v)=16인 양측검정조건하에서 90% 신뢰한계를 구하였다. 이때, C_{max}와 T_{max}는 실측치를 사용하였으며 AUC는 사다리꼴 공식을 이용하여 최종 채혈시점까지의 값을 통상의 방법에 따라 구해 사용하였다.

생물학적 동등성 평가

부시린 정의 생물학적 동등성 여부는 식품의약품안전청이 고시한 생물학적 동등성 시험 기준²⁾에 따라 AUC_t, C_{max} 및 T_{max} 등을 평가하였다.

결과 및 고찰

혈청중 부시라민정량

건강 성인의 대조혈청과 대조혈청에 내부표준물질인 {1-[(s)-3-mercapto-2-methylpropanoyl]-L-propyl-L-phenylalanine}과 부시라민을 함께 가한 것 및 부시라민 정제 투여 후 80분째의 혈청을 본 시험방법에 따라 GC/MS로 분석하여 얻은 크로마토그램을 Figure 1에 나타내었다. 부시라민 피이크의 출현시간은 약 6분대, 내부표준물질 피이크의 출현시간은 약 9분대이었으며 각 물질의 분리상태는 양호하였다. 신호대 잡음비(S/N ratio)를 4로 하고 일내 및 일간 변동계수의 크기를 15% 미만으로 하였을 때의 정량한계는 약 50 ng/ml이었으며, 용액 중 약물의 평균 피이크 면적에 대한 추출 시료중 약물의 피이크 면적비로부터 구한 추출회수율(%)은 92.34±5.21이었다. 혈청시료로부터 구한 부시라민의

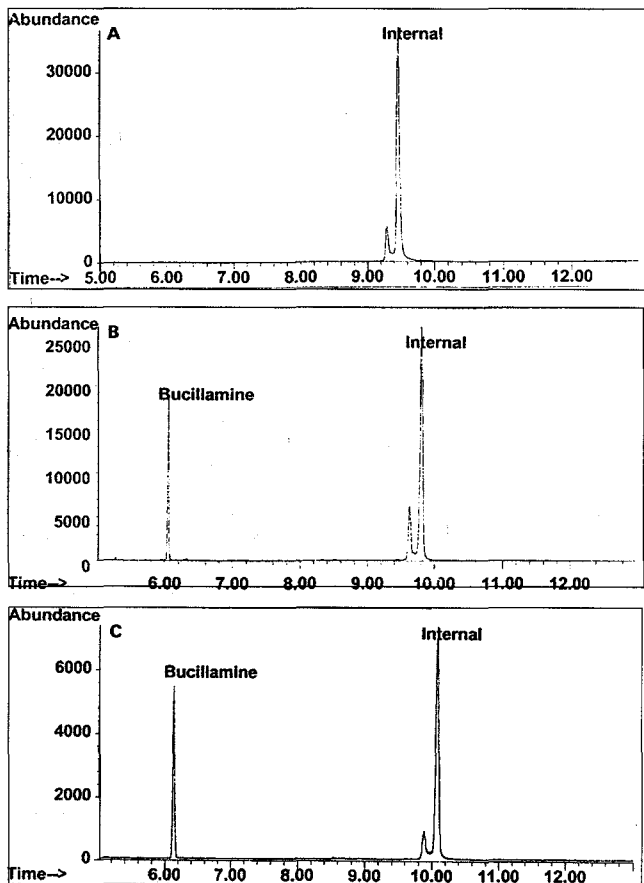


Figure 1—Chromatograms of (A) blank human serum spiked internal standard (IS, {1-[(s)-3-mercapto-2-methylpropanoyl]-L-propyl-L-phenylalanine} 5 µg/ml), (B) human serum spiked with buccillamine (1000 ng/ml) and IS, and (C) serum sample at 80 min after oral administration of 300 mg buccillamine tablets.

검량선은 피이크 면적비=0.0002845×부시라민 농도(ng/ml, x)-0.017468(r=0.9994, p<0.01)로 100~20000 ng/ml 범위에서 양호한 직선성을 나타내었다. 또한, 이 농도범위에 있어서 부시라민의 일내 변동계수(C.V.)는 12.7% 미만, 일간 변동계수(C.V.)는 5% 미만으로 나타났고, 250, 1000 및 5000 ng/ml의 농도에서 10회 반복측정하여 얻은 표준편차(% deviation)도 모두 ±10% 이내로 나타났다(Table I). 이로부터 혈청중 부시라민에 대한 상기 GC/MS 분석법은 인체에 대한 생체이용률 시험에 이용될 수 있는 충분한 감도와 정확성 및 정밀성을 갖고 있음을 알 수 있었다.

혈청중 부시라민농도 추이

시험약과 대조약으로 부시린 정과 리마틸® 정을 각각 3정씩 지원자 18명에게 경구 투여한 후 일정 시간마다 채혈하여 얻은 각 제제의 전체 피험자에 대한 혈청중 평균농도를 Figure 2에 나타내었다. 또한, 각 피험자에 대해 대조약과

Table I—Reproducibility Data for the HPLC Analysis of Buccillamine in Human Serum

Concentration (ng/ml)	Intra-day C.V. (%) (n=10)	Inter-day C.V. (%) (n=10)
250	12.68	2.27
1000	7.46	0.41
5000	8.34	1.96

C.V. = 100 × S.D./mean.

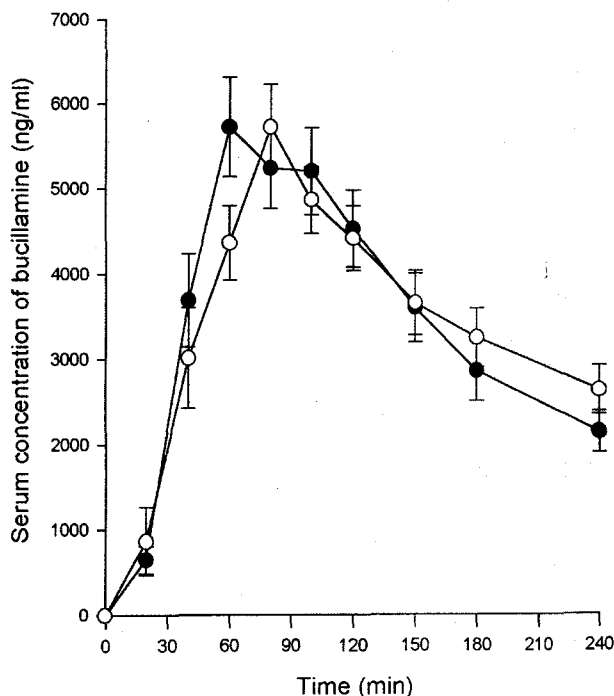


Figure 2—Mean (± S.E., n=18) serum concentration-time curves of buccillamine following oral administration of Rimatil™ (●) and Bucilin™ (○) tablets at the buccillamine dose of 300 mg.

시험약을 투여하여 얻은 혈청중 약물농도-시간곡선으로부터 산출한 약물속도론적 파라미터(AUC_t, C_{max} 및 T_{max})를 Table II에 나타내었다. 대조약인 리마틸® 정의 평균 AUC_t (ng·min/ml)는 822358.10±265294.00, 시험약인 부시린 정은 820007.80±212604.50으로 대조약에 대한 평균치 차가 -0.29%이었고, C_{max}(ng/ml)는 7185.26±1742.57과 6955.13±1504.05로 -3.20%의 차이를 보였으며 T_{max}(min)는 81.11±27.84와 87.78±26.69로 8.22%의 차이를 나타내 대조약에 대한 시험약의 평균치 차이는 대조약의 ±20% 이내 이어야 한다는 생물학적 동등성 평가를 위한 전제 조건을 만족하였으므로 이하 분산분석을 행하였다.

평가항목에 대한 통계학적 고찰

각 시기에 있어서 각 피험자의 AUC_t, C_{max} 및 T_{max} 값에

Table II—Bioavailability Parameters for Each Volunteer Obtained after Oral Administration of Rimatil™ and Bucilin™ Tablets at the Bucillamine Dose of 300 mg

Volunteer	Age (year)	Weight (kg)	Rimatil™ Tablets			Bucilin™ Tablets		
			AUC _t (ng · min/ml)	C _{max} (ng/ml)	T _{max} (min)	AUC _t (ng · min/ml)	C _{max} (ng/ml)	T _{max} (min)
A-1	24	70.0	462854.15	9114.40	60.00	568254.65	10063.68	80.00
A-2	26	54.3	737605.80	5959.82	80.00	594565.75	8338.73	80.00
A-3	21	67.4	499907.70	4788.32	100.00	565675.85	7274.67	60.00
A-4	25	76.4	512589.00	9877.92	60.00	629821.05	8252.37	80.00
A-5	26	68.7	822957.40	9503.71	60.00	1048040.10	6107.02	120.00
A-6	27	57.8	970228.65	8091.22	120.00	786805.85	6082.46	120.00
A-7	24	61.3	633199.15	5657.91	40.00	859463.00	7032.71	100.00
A-8	20	70.2	1194377.90	7807.76	100.00	1069623.15	6740.27	100.00
A-9	23	63.9	784933.60	7012.01	60.00	1227178.70	7544.46	100.00
B-1	25	75.4	729657.85	6128.20	80.00	817624.35	5326.04	120.00
B-2	24	65.8	562241.15	4043.64	120.00	917366.50	7075.19	60.00
B-3	21	66.8	1026279.80	6923.03	120.00	764324.35	5668.66	100.00
B-4	23	61.4	1035472.75	6292.42	100.00	544166.45	3850.87	120.00
B-5	24	59.9	766711.75	4861.77	120.00	559536.75	5841.39	100.00
B-6	26	54.3	1313461.25	8343.45	60.00	1086170.85	9569.97	40.00
B-7	20	73.8	612752.20	8756.78	80.00	930485.25	6593.47	40.00
B-8	23	64.8	856568.20	7145.28	60.00	796455.25	6192.38	60.00
B-9	24	58.4	1280648.10	9027.02	40.00	994582.70	7637.20	100.00
Mean	23.67	65.03	822358.10	7185.26	81.11	820007.80	6955.13	87.78
(S.D.)	(2.09)	(6.73)	(265294.00)	(1742.57)	(27.84)	(212604.50)	(1504.05)	(26.69)

Table III—Statistical Results of Bioequivalence Evaluation between Two Bucillamine Tablets

	Parameters		
	AUC _t	C _{max}	T _{max}
Difference	-0.29%	-3.20%	8.22%
F value ^a	0.883	2.153	0.000
Noncentrality (λ) ^b	2.80	3.15	1.94
Detectable difference (Δ) ^c	18.58%	16.51%	26.82%
Confidence interval (δ , %) ^d	-12.77 \leq δ \leq 12.20	-14.30 \leq δ \leq 7.90	-9.80 \leq δ \leq 26.24

^a $\alpha=0.10$, $F(1,16)=3.048$, ^b $\alpha=0.10$, $v=16$, $\delta=\text{Mean} \times 0.2$, ^c $\alpha=0.10$, $1-\beta=0.8$, ^d $\alpha=0.05$.

대한 분산분석 결과를 Table III에 나타내었다.

먼저 유의수준 α 가 0.10일 때 AUC_t, C_{max} 및 T_{max} 값에 대한 구간 순서효과 검정에 대한 F비(F_g)가 F분석표의 한계 값인 $F(1,16)=3.048$ 보다 모두 작게 나타나 교차시험이 제대로 이루어졌음을 확인할 수 있었다.

AUC_t, C_{max} 및 T_{max}에 대하여 유의수준 $\alpha=0.10$, 자유도 (v)=16, 검출해야 할 평균치의 차이를 0.2로 고정시켜 산출한 비심도(noncentrality, λ)는 각각 2.80 및 3.15이었으며 이를 가지고 유의수준 $\alpha=0.10$, 최소검출차(Δ)=0.2를 검출하기 위한 검출력을 양측 검정에서의 검출력과 자유도($v=16$)와의 관계를 나타낸 비심분포표로부터 계산한 결과 각각 84.31% 및 91.16%이었고, 유의수준=0.10, 검출력=0.8의 조건에서 최소검출차를 계산한 결과 각각 18.58%, 16.51%로 나타나, 각각 80% 이상과 20% 이하이어야 한다고 하는 생물학적 동등성 시험 기준을 만족하였다. T_{max}는 유의수

준 $\alpha=0.10$ 에서 대조약에 대한 비심도가 1.94, 최소검출차가 26.82%이고 검출력($1-\beta$)도 0.8이하이지만 이는 부시라민이 응급시에 사용하는 약물이 아니므로 생물학적 동등성 평가 시 T_{max} 값은 참고값으로만 사용되기에 두 제제의 생물학적 동등성을 부정하는 것은 아니라고 사료되었다. 또한, AUC_t, C_{max} 및 T_{max}에 대한 90% 신뢰한계(δ , %)는 $-12.77 \leq \delta \leq 12.20$, $-14.30 \leq \delta \leq 7.90$ 및 $-9.80 \leq \delta \leq 26.24$ 로 나타났다.

이상의 실험결과를 종합해 보면 시험약인 “부시린 정”은 대조약인 “리마틸® 정”에 대하여 생물학적 동등성 시험의 판단기준인 2항목(AUC_t 및 C_{max})에서 모두 동등한 것으로 나타나 두 제제는 생물학적으로 동등하다고 사료되었다.

결 론

건일 제약 주식회사가 발매하고자 하는 부시라민 제제인

“부시린 정”이 기존의 부시라민 제제인 “리마틸® 정”과 그 생체이용률에 있어서 통계학적으로 동등하다는 것을 입증하기 위해서 식품의약품안전청이 고시한 생물학적 동등성 시험 기준²⁾에 따라 건강한 성인 남자(20~29세) 18명을 대상으로 2기 2제 라틴 방격법에 따라 시험하여 얻은 부시라민의 AUC_t , C_{max} 및 T_{max} 에 대하여 분산분석을 행하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 대조약인 리마틸® 정의 평균 AUC_t (ng·min/ml)는 822358.10 ± 265294.00 , 시험약인 부시린 정은 820007.80 ± 212604.50 으로 대조약에 대한 평균치 차가 -0.29%이었고, C_{max} (ng/ml)는 7185.26 ± 1742.57 과 6955.13 ± 1504.05 로 -3.20%의 차이를 보였으며 T_{max} (min)는 81.11 ± 27.84 와 87.78 ± 26.69 로 8.22%의 차이를 나타내 대조약에 대한 시험약의 평균치 차이는 대조약의 20% 이내 이어야 한다는 생물학적 동등성 평가를 위한 전제 조건을 만족하였다.

2. 리마틸® 정에 대한 부시린 정의 분산분석 결과, 유의수준 $\alpha=0.10$ 에서 AUC_t 및 C_{max} 에 대한 검출력(1- β)은 84.31% 및 91.16%, 최소검출차는 AUC_t 및 C_{max} 는 각각 18.58% 및 16.51%로 나타나 각각 80% 이상과 20% 이하이어야 한다고 하는 생물학적 동등성 시험 기준을 만족하였다. T_{max} 는 유의수준 $\alpha=0.10$ 에서 대조약에 대한 비심도가 1.94, 최소검출차가 26.82%이고 검출력(1- β)도 0.8이하이지만 이는 부시라민은 응급시에 사용하는 약물이 아니므로 생물학적 동등성 평가시 T_{max} 값은 참고값으로만 사용되기에 두 제제의 생물학적 동등성을 부정하는 것은 아니라고 사료되었다. 또한, AUC_t , C_{max} 및 T_{max} 에 대한 90% 신뢰한계(δ , %)는 각각 $-12.77 \leq \delta \leq 12.20$, $-14.30 \leq \delta \leq 7.90$ 및 $-9.80 \leq \delta \leq 26.24$ 로 나타났다. 이때, T_{max} 에 대한 90% 신뢰한계(δ , %)가 -9.80에서 26.24%로 $\pm 20\%$ 이내에 들어야 한다는 조건을 만족하

지는 못하였지만 부시라민은 응급시에 사용하는 약이 아니므로 생물학적 동등성 평가시 T_{max} 값은 참고값으로만 사용되기에 두 제제의 생물학적 동등성을 부정하는 것은 아니라고 사료되었다.

이상의 실험결과를 종합해 보면 시험약인 “부시린 정”은 대조약인 “리마틸® 정”에 대하여 생물학적 동등성 시험의 판단 기준인 2항목(AUC_t 및 C_{max})에서 모두 동등한 것으로 나타나 두 제제는 생물학적으로 동등하다고 사료되었다.

감사의 말씀

본 연구는 건일제약 주식회사와 2001년도 두뇌한국 21사업 핵심분야의 지원을 받아 전남대학교 약품개발연구소에서 수행되었으며, 이에 감사드립니다.

문 헌

- 1) S. Sugawara, M. Ishigami, T. Kageyama, Phase I study of N-(2-mercapto-2-methylpropionyl)-L-cysteine (SA 96). (I) Single administration study, 臨床藥理, **16**, 611-620 (1985).
- 2) 식품의약품안전청 고시 제 1998-86호, 생물학적 동등성 시험 기준 (1998. 8. 26).
- 3) K. Matsuura, K. Murai, H. Takashina, Simultaneous determination of buccillamine (SA 96) and its metabolites in rat blood by gas chromatography-mass spectrometry using methyl acrylate as a derivatization reagent for sulfhydryl groups, *J. Mass Spectrom. Soc. Jpn.*, **48**, 25-31 (1998).
- 4) 이영주, 최정호, 송세흠, 서철환, 김동섭, 박인숙, 최기환, 나한광, 정석재, 이민화, 심창구 K-BEtest®, 새로운 생물학적 동등성 시험 통계처리 프로그램의 개발, *약제학회지*, **28**, 223-229 (1998).