

## 무코스타 정(레바미피드 100 mg)에 대한 레바미드 정의 생물학적 동등성

조혜영 · 정현철 · 오인준 · 문재동\* · 이용복<sup>†</sup>

전남대학교 약학대학약품개발연구소, \*전남대학교 의과대학  
(2001년 9월 17일 접수)

### Bioequivalence of Rebamide Tablet to Mucosta Tablet (Rebamipide 100 mg)

Hea-Young Cho, Hyun-Cheol Jeong, Injoon Oh, Jai-Dong Moon\* and Yong-Bok Lee<sup>†</sup>

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

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

(Received September 17, 2001)

**ABSTRACT**—Rebamipide is a novel anti-gastric ulcer agent that has been reported to increase the synthesis of mucus, to increase the mucosal concentration of prostaglandin, and to promote rapid ulcer healing. The purpose of the present study was to evaluate the bioequivalence of two rebamipide tablets, Mucosta<sup>TM</sup> (Otsuka Korea Pharmaceutical Co., Ltd.) and Rebamide<sup>TM</sup> (Kyung Dong Pharmaceutical Co., Ltd.), according to the guidelines of Korea Food and Drug Administration (KFDA). The rebamipide release from the two rebamipide tablets *in vitro* was tested using KP VII Apparatus II method at pH 6.8 dissolution media. Twenty normal male volunteers, 24.20 ± 2.26 years in age and 66.19 ± 9.41 kg in body weight, were divided into two groups and a randomized 2 × 2 cross-over study was employed. After one tablet containing 100 mg of rebamipide was orally administered, blood was taken at predetermined time intervals and the concentrations of rebamipide in serum were determined using HPLC method with fluorescence detector. The dissolution profiles of two rebamipide tablets were very similar at pH 6.8 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. 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 Mucosta<sup>TM</sup> were -2.57%, 5.77% and -1.47%, respectively. Minimum detectable differences ( $\Delta$ ) at  $\alpha=0.05$  and  $1-\beta=0.8$  were less than 20% (e.g., 12.62% and 17.63% for AUC<sub>t</sub> and C<sub>max</sub>, respectively). The powers ( $1-\beta$ ) at  $\alpha=0.05$ ,  $\Delta=0.2$  for AUC<sub>t</sub> and C<sub>max</sub> were above 99.00% and 88.56%, respectively. The 90% confidence intervals were within ± 20% (e.g., -9.96~4.82 and -4.54~16.09 for AUC<sub>t</sub> and C<sub>max</sub>, respectively). Two parameters met the criteria of KFDA for bioequivalence, indicating that Rebamide<sup>TM</sup> tablet is bioequivalent to Mucosta<sup>TM</sup> tablet.

**Keywords**—Rebamipide, Mucosta<sup>TM</sup>, Rebamide<sup>TM</sup>, Bioequivalence, HPLC

레바미피드(rebamipide)는 (±)-2-(4-chlorobenzoylamino)-3-[2(1H)-quinolinon-4-yl] propionic acid로 위점막 프로스타글란딘(PG) 증가작용을 가지는 PG inducer로서의 기능 이외에 위궤양 발생인자로서 새롭게 제시된 활성산소 free radical을 소거하는 유일한 제제이며, 위점막 상해를 억제시킴으로써 위궤양 및 위점막 병변에 대해 우수한 치료효과를 나타내고 있다.<sup>1)</sup> 레바미피드는 경구투여시 대부분 미변화체로 대사되며 노중으로 약 10%가 배설되고, 최고 혈청중 농도에 도달하는 시간은 1.1~2시간이며 생물학적 반감기는 약 0.9~2시간으로 보고되어 있다.<sup>2,3)</sup>

국내에서는 한국오츠카제약 주식회사에서 “무코스타<sup>®</sup> 정”

이라는 상품명으로 레바미피드 정제(레바미피드 100 mg)를 제조하여 판매하고 있다. 이와 제제학적으로 동등한 제제나 제제학적으로 대체 가능한 제제의 판매를 위해서는 식품의약품안전청이 고시한 생물학적 동등성 시험기준<sup>4)</sup>에 따라 생체 시험을 통해 생체이용률에 있어서 통계학적으로 동등하다는 것을 입증하여야 한다.

본 연구에서는 경동제약 주식회사가 발매하고자 하는 레바미피드 제제인 “레바미드 정”이 기존의 레바미피드 제제인 “무코스타<sup>®</sup> 정”과 그 생체이용률에 있어서 통계학적으로 동등하다는 것을 입증하기 위해서 생물학적 동등성 시험기준<sup>4)</sup>에 따라 건강한 성인 남자(20~27세) 20명을 대상으로 라틴 방격법에 따라 생체내이용률 시험을 한 후, 얻어진 레바미피드의 혈청중 약물농도-시간곡선하 면적(AUC), 최고 혈청중 농도(C<sub>max</sub>)와 최고 혈청중 농도 도달시간(T<sub>max</sub>)에 대

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

하여 분산분석(ANOVA, analysis of variance)을 행하였다. 아울러, 무코스타® 정과 레바미드 정에 대하여 대한약전 VII 용출시험법중 제 2법(패들법)에 따라 비교용출시험을 행하였다. 그리고 본 시험은 식품의약품안전청으로부터 시험계획서의 승인을 얻은 후 시험계획서에 따라 수행되었으며 모든 피험자의 동의를 받아서 수행하였다.

## 실험방법

### 시약 및 기기

실험에 사용된 시험약은 보건복지부로 부터 조건부 허가를 받아 경동제약 주식회사(서울)에서 자가 제조하여 보건복지부장관의 제조품목허가증 기준 및 시험방법 항에 따라 시험하여 적합 판정을 받은 레바미드 정(제조번호: RET-KIO1S, 제조일자: 2001. 6. 26, 레바미피드 100 mg), 대조약은 한국 오츠카제약 주식회사(서울)에서 시판하고 있는 무코스타® 정(제조번호: MC006059, 사용기한: 2003. 6. 21)으로서 레바미피드를 100 mg 함유하는 정제이었다.

레바미피드 표준품은 경동제약으로 부터 제공받았으며, 내부표준물질로 사용한 오픈록사신 표준품은 삼일제약으로 부터 구입하였다. Metaphosphoric acid(Sigma Chemical Co., St. Louis, MO, 미국), HPLC용 아세토니트릴, 메탄올(이상 Fisher Scientific., Fair Lawn, NJ, 미국), 생리식염수 및 헤파린(이상 중의제약, 서울)은 시판품을, 증류수는 Milli Q(Millipore Co., Milford, MA, 미국)에서 18 M $\Omega$ -cm로 통과시킨 것을 사용하였다. 툴루엔, 에칠아세테이트 및 기타 시약들은 1급 시약들을 사용하였다.

용출시험용 기기로는 용출기(DST-500, 한미하이테크, 한국), 흡광도 측정기(GBC Cintra 40, 호주)를 사용하였으며, 약물분석 기기로는 HPLC용 펌프(LC-10ADvp, Shimadzu, Tokyo, 일본), Luna C<sub>18</sub>(2)(입자경 5  $\mu$ m, 250  $\times$  4.6 mm, Phenomenex Co., CA, 미국), 형광 검출기(RF10A<sub>XL</sub>, Shimadzu, Tokyo, 일본), 주입기(Model 7725, Rheodyne, Cotati, CA, 미국), 적분계(Model Class LC-10, Shimadzu, Tokyo, 일본), 원심분리형 농축기(CVE-200D, Tokyo Rikakikai Co., Tokyo, 일본), 냉각회수기(UT-80, Tokyo Rikakikai Co., Tokyo, 일본), 원심분리기(UNION 55R, Hanil Science Industrial Co., 인천, 한국) 및 탁상용 혼합기(G560, Scientific Co., Bohemia, NY, 미국)를 사용하였다.

### 비교용출시험

대조약 무코스타® 정과 시험약 레바미드 정 각 6정씩을 취하여 대한약전 VII 용출시험법중 제 2법(패들법)에 따라

37 $\pm$ 0.5°C에서 50 rpm으로 시험하였다. 용출액은 용출시험 조건에 따라 제 2액(pH 6.8) 900 ml를 사용하여 5, 10, 15, 30, 45 및 60분에 용출액을 채취하고 0.45  $\mu$ m 멤브레인 필터로 여과시킨 후 이 여액 5.0 ml를 취해 시험액을 가하여 50 ml로 하여 검액으로 하였다. 표준액은 레바미피드 표준품 약 100 mg을 정밀히 달아 디메틸포름아미드 10 ml에 녹이고, 시험액을 가하여 100 ml로 한 다음 이 액 1 ml를 취해 시험액을 가하여 100 ml로 한 액을 표준액으로 하였다.

표준액 및 검액을 흡광도 측정기(326 nm)를 사용하여 분석한 다음 흡광도를 구하여 용출률을 산출하였다.

### 피험자 선정

피험자는 식품의약품안전청이 고시한 생물학적 동등성 시험 기준<sup>4)</sup>에 근거하여 20~27세의 건강한 성인 남성 지원자를 공고를 통하여 모집하였다. 37명의 지원자가 이 시험에 대한 설명회에 참석하였다. 이들 중 전남대학교 병원(광주)에서 전문의사의 건강진단을 실시하여 건강인으로 판정된 자 중에서 20인을 선정하였다. 피험자로 선정된 사람들의 평균 체중은 66.19 kg, 나이는 20~27살(평균 24.20살)이었다. 이 들로부터 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

약물 투약은 2시기 2제품의 라틴 방격법에 따른 교차시험법으로 투약계획을 세우고 20명의 피험자를 군당 10인씩 임의로 A, B 2군으로 나누고 제 I기에서 A군에는 대조약인 “무코스타® 정”을, B군에는 시험약인 “레바미드 정”를 투여하였고 제 II기에서는 그 반대로 투여하였다. 한편, 레바미피드의 최종상의 반감기는 경구투여시 약 0.9시간<sup>2)</sup> 또는 약 2 시간으로 보고되어 있어<sup>3)</sup> 생물학적 동등성 시험기준 제 18조 제 4항 휴약기간의 산정기준에 따라 충분한 휴약기간을 두고자 1주일로 하였다.

피험자들 모두에게 heparin-locked(150 unit/ml) Angiocatheter(JELCO™, 22G, Johnson&Johnson Medical, Pomezia, Italia)를 팔 정맥부위에 설치하고 대조약 또는 시험약 각각 1정씩을 150 ml의 물과 함께 복용시켰다. 다음 각 피험자로부터 투약직전, 30분, 60분, 90분, 120분, 180분, 240분, 360분, 480분 및 720분(총 10시점)에 약 5 ml의 혈액을 채

취하여 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 교실에서 타인과 격리된 상태에서 이루어졌다.

**혈청중 레바미피드의 정량**

혈청중 레바미피드 함량은 이미 보고된 레바미피드 HPLC 분석법<sup>2)</sup>을 참고, 다소 수정하여 상기 기기조건하 실온에서 이동상으로는 탈이온수:아세트니트릴:초산=70:30:5(v/v/v, pH 2.6)을 사용하였으며 유속 0.8 ml/min, 주입량 20 µl 및 형광 검출기(excitation: 330 nm, emission: 380 nm)를 이용하여 정량하였고 다음과 같이 검량선을 작성하였다.

레바미피드 표준품 10 mg을 물에 녹여 최종농도가 200 µg/ml이 되도록 만든 후 냉장 보관하였다. 이 용액을 검량선용 표준혈청으로 희석하여 혈청중 약물농도가 레바미피드로서 2, 5, 10, 50, 100, 200, 500 및 1000 ng/ml씩 되도록 검량선용 표준혈청액을 조제하였다. 각각의 검량선용 표준혈청액 0.5 ml를 시험관에 옮기고 여기에 10% trichloroacetic acid 200 µl를 가한 후 1분 30초간 vortexing하고 10,000 g에서 5분 동안 원심분리하였다. 상층을 0.5 ml 취하여 시험관에 옮긴 후 탈이온수 1.0 ml 및 톨루엔 3.0 ml를 가한 후 2분간 vortexing한 다음 3,000 rpm에서 10분 동안 원심분리하였다. 톨루엔층을 제거하고 남아있는 수층에 내부 표준물질로 오플록사신(1 µg/ml) 100 µl, 50% metaphosphoric acid 100 µl 및 ethylacetate 2 ml를 가한 후 2분간 vortexing한 다음 3,000 rpm에서 10분 동안 원심분리하였다. 상층을 취하여 45°C 질소기류하에서 증발·건조시킨 후 잔사에 이동상 60 µl를 가하여 녹인 다음 이 용액 20 µl를 취하여 HPLC에 주입하였다. 여기에서 얻은 내부표준물질의 피크 면적에 대한 레바미피드의 피크 면적비를 구하여 검량선을 작성하였으며 하루에 실험을 4번 시행하여 일내 재현성을 구하였고 연속하여 4일간 실험을 행하여 일간 재현성을 구하였다. 또한, 5, 50 및 500 ng/ml의 농도에서 10회 반복측정하여 분석의 정확성을 평가하였다.

한편, 혈청 시료의 분석은 먼저 피험자로부터 각 시간별로 채취하여 영하 70°C에 보관했던 혈청 시료를 실온에 방치하여 녹인 후 3초간 진탕한 다음 이 혈청 0.5 ml를 시험관에 옮기고 여기에 10% trichloroacetic acid 200 µl를 가하여 1분 30초간 vortexing하고 10,000 g에서 5분 동안 원심분리한 다음 상기 검량선 작성을 위한 추출법에 따라 추출하여 얻어진 크로마토그램으로부터 내부표준물질의 피크 면적에 대한 레바미피드의 피크 면적비를 구하여 미리

작성된 검량선에 의해 혈청 시료 중 레바미피드의 농도를 산출하였다.

**약물속도론적 파라미터의 분석**

무코스타® 정 및 레바미드 정을 각각 1정씩 20명의 지원자에게 라틴 방격법에 따른 교차시험법에 따라 경구투여하여 얻은 각 제품의 혈청중 약물농도-시간 곡선으로 부터 약물속도론적 파라미터인 AUC, C<sub>max</sub> 및 T<sub>max</sub>를 구하였으며, 이들 두 제품에서 각각 얻은 값을 생물학적 동등성 시험 통계처리용 프로그램인 K-BEtest<sup>®5)</sup>를 이용하여 유의수준 α=0.05에서 분산분석하였고, 자유도(ν)=18인 양측검정조건하에서 90% 신뢰한계를 구하였다. 이때 C<sub>max</sub>와 T<sub>max</sub>는 실측치를 사용하였으며 AUC는 사다리꼴 공식을 이용하여 최종 채혈 시점까지의 값을 통상의 방법에 따라 구해 사용하였다.

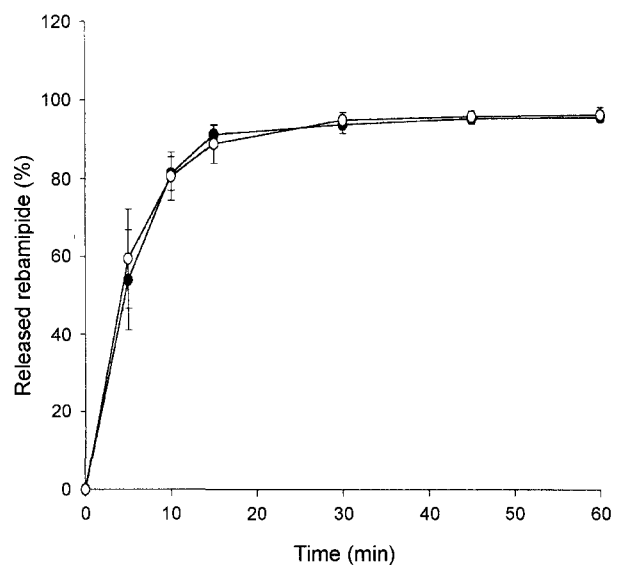
**생물학적 동등성 평가**

무코스타® 정에 대한 레바미드 정 의 생물학적 동등성 여부는 식품의약품안전청이 고시한 생물학적 동등성 시험기준<sup>4)</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



**Figure 1**—Dissolution profiles of rebamipide from Mucosta™ tablet (●) and Rebamide™ tablet (○) in pH 6.8 dissolution media (n=6, mean ± S.D.)

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 용출시험을 행하였다.

대조약과 시험약에 대하여 대한약전에 수재된 패들법에 따라 용출시험한 결과를 Figure 1에 나타내었다. 이 용출시험결과 pH 6.8에서는 15분 이내에 대조약과 시험약 모두 90% 이상의 용출률을 나타내었고, 그 용출양상도 유사하였으며, FDA guideline<sup>6)</sup>에 따라 계산한 similarity factor( $f_2$ )가 79.95%로 나타나 두 제제간의 차이는 나타나지 않는 것으로 판단되었다.

### 혈청중 레바미피드 정량

건강 성인의 대조혈청과 대조혈청에 내부표준물질인 오픈록사신 표준품과 레바미피드를 함께 가한 것 및 레바미피드 정제 투여 후 90분째의 혈청을 본 시험방법에 따라 HPLC로 분석하여 얻은 크로마토그램을 Figure 2에 나타내었다. 레바미피드 피이크의 출현시간은 약 8.7분, 내부표준물질 피이크의 출현시간은 약 16.5분이었으며 각 물질의 분리상태는 양호하였다. 신호대 잡음비(S/N ratio)를 4로 하고 일내 및 일간 변동계수의 크기를 15% 이하로 하였을 때의 정량 한계는 약 1 ng/ml이었으며, 수용액중 약물을 추출한 것의 평균 피이크 면적에 대한 추출 시료중 약물의 피이크 면적 비로부터 구한 추출회수율(%)은  $11.91 \pm 1.22$ 이었다. 혈청시

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

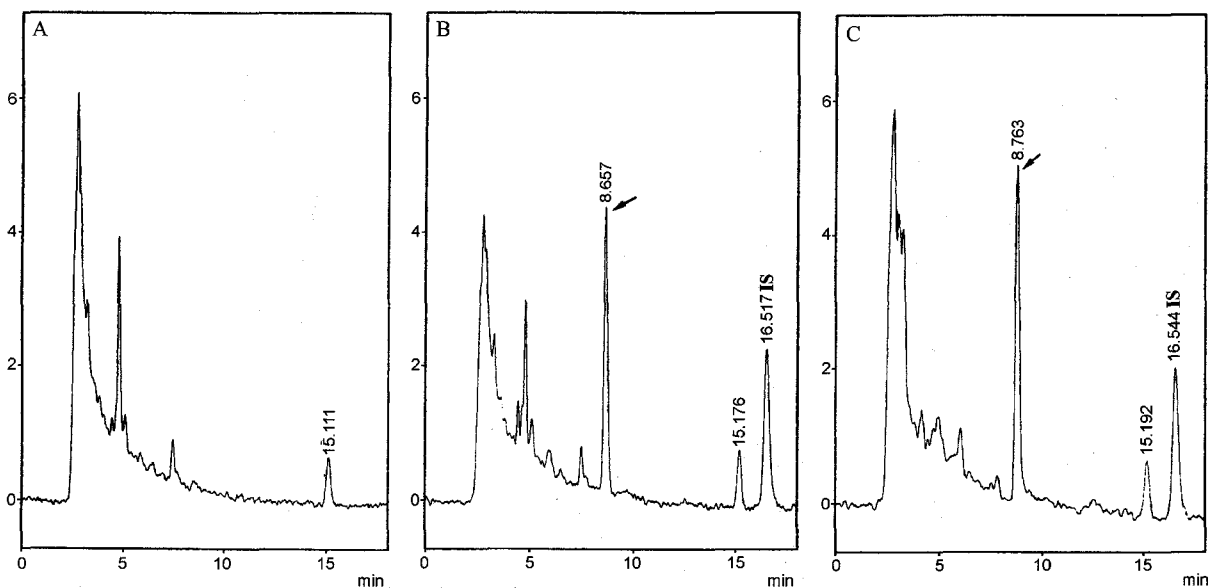
Concentration (ng/ml)	Intra-day C.V. (%) (n=4)	Inter-day C.V. (%) (n=4)
2	10.00	5.85
5	4.88	8.00
10	1.96	7.53
50	9.17	6.52
100	7.08	8.83
200	7.17	9.08
500	9.74	6.55
1000	8.82	9.07

C.V. =  $100 \times S.D./\text{mean}$ .

료로부터 구한 레바미피드의 검량선은 피이크 높이( $y$ ) =  $0.01209 \times \text{레바미피드 농도}(\text{ng/ml}, x) + 0.01185$  ( $r = 0.9999$ ,  $p < 0.01$ )로 2~1000 ng/ml 범위에서 양호한 직선성을 나타내었다. 또한, 이 농도범위에 있어서 레바미피드의 일내 및 일간 변동계수(C.V.)는 모두 10% 이하로 나타났고(Table I), 5, 50 및 500 ng/ml의 농도에서 10회 반복측정하여 얻은 표준편차(% deviation)도 모두  $\pm 10\%$  이내로 나타났다. 이로부터 혈청중 레바미피드에 대한 상기 HPLC 분석법은 인체에 대한 생체이용률 시험에 이용될 수 있는 충분한 감도와 정확성 및 정밀성을 갖고 있음을 알 수 있었다.

### 혈청중 레바미피드 농도 추이

시험약과 대조약으로 레바미드 정과 무코스타<sup>®</sup> 정을 각각



**Figure 2—Chromatograms of (A) blank human serum, (B) human serum spiked with rebamipide (100 ng/ml) and internal standard (IS, ofloxacin 200 ng/ml) and (C) serum sample at 90 min after oral administration of 100 mg rebamipide tablet. ✓ = rebamipide peak.**

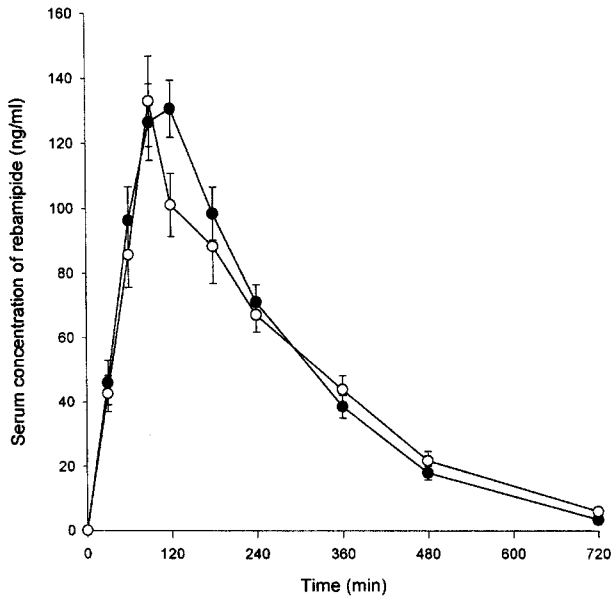


Figure 3—Mean ( $\pm$  S.E., n=20) serum concentration-time curves of rebamipide following oral administration of Mucosta<sup>TM</sup> (●) and Rebamide<sup>TM</sup> (○) tablets at the rebamipide dose of 100 mg.

1정씩 지원자 20명에게 경구투여한 후 일정 시간마다 채혈하여 얻은 각 제제의 전체 피험자에 대한 혈청중 평균농도를 Figure 3에 나타내었다. 또한, 각 피험자에 대해 대조약

과 시험약을 투여하여 얻은 혈청중 약물농도-시간곡선으로부터 산출한 약물속도론적 파라미터(AUC<sub>t</sub>, C<sub>max</sub> 및 T<sub>max</sub>)를 Table II에 나타내었다. 대조약인 무코스타® 정의 평균 AUC<sub>t</sub> (ng·min/ml)는 34513.08 $\pm$ 5362.41, 시험약인 레바미드 정은 33626.88 $\pm$ 6899.64로 대조약에 대한 평균치 차가 -2.57%이었고, C<sub>max</sub>(ng/ml)는 167.47 $\pm$ 26.17과 177.14 $\pm$ 34.77로 5.77%의 차이를 보였으며 T<sub>max</sub>(min)는 102.00 $\pm$ 28.21과 100.50 $\pm$ 32.68로 -1.47%의 차이를 나타내 대조약에 대한 시험약의 평균치 차이는 대조약의  $\pm$ 20% 이내이어야 한다는 생물학적 동등성 평가를 위한 전제 조건을 만족하였으므로 이하 분산분석을 행하였다.

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 AUC<sub>t</sub>, C<sub>max</sub> 및 T<sub>max</sub> 값에 대한 군간 순서효과 검정에 대한 F비(F<sub>g</sub>)가 F분석표의 한계 값인 F(1,18)=4.414 보다 모두 작게 나타나 교차시험이 제대로 이루어졌음을 확인할 수 있었다.

AUC<sub>t</sub> 및 C<sub>max</sub>에 대하여 유의수준  $\alpha=0.05$ , 자유도( $\nu$ )=18, 검출해야 할 평균치의 차이를 0.2로 고정시켜 산출한 비심도(noncentrality,  $\lambda$ )는 각각 4.69 및 3.36이었으며 이를

Table II—Bioavailability Parameters for Each Volunteer Obtained after Oral Administration of Mucosta<sup>TM</sup> and Rebamide<sup>TM</sup> Tablet at the Rebamipide Dose of 100 mg

Volunteer	Age (year)	Weight (kg)	Mucosta <sup>TM</sup> Tablet			Rebamide <sup>TM</sup> Tablet		
			AUC <sub>t</sub> (ng·min/ml)	C <sub>max</sub> (ng/ml)	T <sub>max</sub> (min)	AUC <sub>t</sub> (ng·min/ml)	C <sub>max</sub> (ng/ml)	T <sub>max</sub> (min)
A-1	26	74.2	40507.95	233.68	90.00	33677.40	154.69	60.00
A-2	25	73.0	34337.85	140.38	90.00	27703.95	117.71	120.00
A-3	25	79.7	36355.05	159.65	120.00	26580.45	127.89	90.00
A-4	20	70.6	31417.65	141.87	120.00	30227.55	183.72	90.00
A-5	26	75.6	31954.80	157.50	120.00	31603.20	197.37	180.00
A-6	26	54.9	28665.15	156.51	120.00	35146.50	154.52	90.00
A-7	23	62.7	29601.60	178.76	60.00	36964.20	246.17	90.00
A-8	20	50.0	36861.90	156.01	60.00	46304.56	240.71	90.00
A-9	24	56.0	38783.55	210.43	120.00	31981.20	183.14	90.00
A-10	24	78.3	41893.95	147.82	60.00	40615.50	190.25	90.00
B-1	25	59.0	28154.55	157.75	90.00	27129.45	154.19	90.00
B-2	27	58.7	31716.45	142.86	90.00	43358.25	182.31	90.00
B-3	25	64.2	35143.65	187.77	120.00	33223.20	199.02	60.00
B-4	20	62.0	24888.00	142.36	120.00	26192.55	172.63	90.00
B-5	26	56.1	37552.05	154.35	120.00	28484.70	147.32	120.00
B-6	27	71.3	34605.90	194.47	90.00	39595.65	175.45	120.00
B-7	25	68.5	44705.10	189.43	180.00	37473.76	131.11	60.00
B-8	21	70.2	28450.95	175.69	90.00	22768.65	163.37	90.00
B-9	24	56.5	32472.00	136.65	90.00	27487.50	206.30	120.00
B-10	25	82.2	42193.35	185.54	90.00	46019.55	214.90	180.00
Mean	24.20	66.19	34513.08	167.47	102.00	33626.88	177.14	100.50
(S.D.)	(2.26)	(9.41)	(5362.41)	(26.17)	(28.21)	(6899.64)	(34.77)	(32.68)

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

	Parameters		
	AUC <sub>t</sub>	C <sub>max</sub>	T <sub>max</sub>
Difference	-2.57%	5.77%	-1.47%
F value <sup>a</sup>	0.164	0.107	0.692
Noncentrality ( $\lambda$ ) <sup>b</sup>	4.69	3.36	1.93
Detectable difference ( $\Delta$ ) <sup>c</sup>	12.62%	17.63%	30.64%
Confidence interval ( $\delta$ , %) <sup>d</sup>	-9.96 ≤ $\delta$ ≤ 4.82	-4.54 ≤ $\delta$ ≤ 16.09	-19.40 ≤ $\delta$ ≤ 16.46

<sup>a</sup> $\alpha=0.05$ ,  $F(1,18)=4.414$ , <sup>b</sup> $\alpha=0.05$ ,  $v=18$ ,  $\delta=Mean \times 0.2$ , <sup>c</sup> $\alpha=0.05$ ,  $1-\beta=0.8$ , <sup>d</sup> $\alpha=0.05$ .

가지고 유의수준  $\alpha=0.05$ , 최소검출차( $\Delta$ )=0.2를 검출하기 위한 검출력을 양측 t 검정에서의 검출력과 자유도( $v=18$ )와의 관계를 나타낸 비심분포포로 부터 계산한 결과 각각 99% 이상 및 88.56%이었고, 유의수준=0.05, 검출력=0.8의 조건에서 최소검출차를 계산한 결과 각각 12.62%, 17.63%로 나타나, 각각 80% 이상과 20% 이하이어야 한다고 하는 생물학적 동등성 시험기준을 만족하였다. T<sub>max</sub>는 유의수준  $\alpha=0.05$ 에서 대조약에 대한 비심도가 1.93, 최소검출차가 30.64%이고 검출력(1- $\beta$ )도 0.8 이하이지만 이는 레바미피드가 응급시에 사용하는 약물이 아니므로 생물학적 동등성 평가시 T<sub>max</sub> 값은 참고값으로만 사용되기에 두 제제의 생물학적 동등성을 부정하는 것은 아니라고 사료되었다. 또한, AUC<sub>t</sub>, C<sub>max</sub> 및 T<sub>max</sub>에 대한 90% 신뢰한계( $\delta$ , %)는 -9.96% ≤  $\delta$  ≤ 4.82%, -4.54% ≤  $\delta$  ≤ 16.09% 및 -19.40% ≤  $\delta$  ≤ 16.46%로 나타났다.

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

## 결 론

경동제약 주식회사가 발매하고자 하는 레바미피드 제제인 “레바미드 정”이 기존의 레바미피드 제제인 “무코스타® 정”과 그 생체이용률에 있어서 통계학적으로 동등하다는 것을 입증하기 위해서 식품의약품안전청이 고시한 생물학적 동등성 시험기준<sup>4)</sup>에 따라 건강한 성인 남자(20~27세) 20명을 대상으로 2기 2제 라틴 방격법에 따라 시험하여 얻은 레바미피드의 AUC<sub>t</sub>, C<sub>max</sub> 및 T<sub>max</sub>에 대하여 분산분석을 행하였을 뿐 아니라 대한약전 VII 용출시험법중 제 2법(패들법에 따라 비교용출시험을 행하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 대조약인 무코스타® 정과 시험약인 레바미드 정에 대하여 대한약전에 수재된 패들법에 따라 용출시험한 결과, 두 제제간의 차이는 나타나지 않는 것으로 판단되었다.

2. 대조약인 무코스타® 정의 평균 AUC<sub>t</sub>(ng · min/ml)는 34513.08 ± 5362.41, 시험약인 레바미드 정은 33626.88 ± 6899.64로 대조약에 대한 평균치 차가 -2.57%이었고, C<sub>max</sub>(ng/ml)는 167.47 ± 26.17과 177.14 ± 34.77로 5.77%의 차이를 보였으며 T<sub>max</sub>(min)는 102.00 ± 28.21과 100.50 ± 32.68로 -1.47%의 차이를 나타내 대조약에 대한 시험약의 평균치 차이는 대조약의 ±20% 이내이어야 한다는 생물학적 동등성 평가를 위한 전제 조건을 만족하였다.

3. 무코스타® 정에 대한 레바미드 정 분산분석 결과, 유의수준  $\alpha=0.05$ 에서 AUC<sub>t</sub> 및 C<sub>max</sub>에 대한 검출력(1- $\beta$ )은 99% 이상 및 88.56%, 최소검출차는 각각 12.62%, 17.63%로 나타나 각각 80% 이상과 20% 이하이어야 한다고 하는 생물학적 동등성 시험기준을 만족하였다. 그러나, T<sub>max</sub>는 유의수준  $\alpha=0.05$ 에서 대조약에 대한 비심도가 1.93, 최소검출차가 30.64%이고 검출력(1- $\beta$ )도 0.8 이하로 나타났다. 한편, AUC<sub>t</sub>, C<sub>max</sub> 및 T<sub>max</sub>에 대한 90% 신뢰한계( $\delta$ , %)는 각각 -9.96% ≤  $\delta$  ≤ 4.82%, -4.54% ≤  $\delta$  ≤ 16.09% 및 -19.40% ≤  $\delta$  ≤ 16.46%로 나타나 생물학적 동등성 시험기준을 만족하였다. 이때, T<sub>max</sub>에 대한 검출력은 생물학적 동등성 시험기준을 만족하지는 못하였지만 이는 레바미피드가 응급시나 신속한 효과를 얻기 위해 투여하는 약물이 아니므로 생물학적 동등성 평가시 T<sub>max</sub> 값은 단지 참고값으로만 사용되고 그 값의 차이가 약 1.5분 정도에 불과하므로 두 제제의 생물학적 동등성을 부정하는 것은 아니라고 사료되었다.

이상의 실험결과를 종합해 보면 시험약인 레바미드 정은 대조약인 무코스타® 정에 대하여 생물학적 동등성 시험의 판단기준인 2항목(AUC<sub>t</sub> 및 C<sub>max</sub>)에서 모두 동등한 것으로 나타나 두 제제는 생물학적으로 동등하다고 사료되었다.

## 감사의 말씀

본 연구는 경동제약 주식회사와 2001년도 두뇌한국 21사업 핵심분야의 지원을 받아 전남대학교 약품개발연구소에서 수행되었으며, 이에 감사 드립니다.

문 헌

- 1) Y. Naito, T. Yoshikawa, S. Inuma, R. Miyazaki, N. Yoshida, T. Osumi, Y. Hirao and M. Kondo, Local gastric and serum concentrations of rebamipide following oral administration to patients with chronic gastritis, *Arzneim. -Forsch. Drug Res.*, **46**, 698-700 (1996).
- 2) Y. Shioya and T. Shimizu, High-performance liquid chromatographic procedure for the determination of a new anti-gastric ulcer agent, 2-(4-chlorobenzoylamino)-3-[2(1H)-quinolinone-4-yl] propionic acid, in human plasma and urine, *J. Chromatogr.*, **434**, 283-287 (1988).
- 3) Drugs in Japan, Ethical drugs, Japan Pharmaceutical Information Center, Japan, pp. 56 (1992).
- 4) 식품의약품안전청 고시 제 1998-86호, 생물학적 동등성 시험기준 (1998. 8. 26).
- 5) 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).
- 6) 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).