

## 프로작 캡셀(플루옥세틴 20 mg)에 대한 루세틴 캡셀의 생물학적 동등성

김수진 · 심영순 · 임동구 · 오인준 · 서순팔\* · 이용복†

전남대학교 약학대학 / 약품개발연구소, \*전남대학교 의과대학  
(1999년 5월 12일 접수)

### Bioequivalence of Lucetin Capsules to Prozac Capsules (Fluoxetine 20 mg)

Soo-Jin Kim, Young-Sun Sim, Dong-Koo Lim, Injoon Oh, Soon-Pal Suh\* and Yong-Bok Lee†

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 May 12, 1999)

**ABSTRACT**—Bioequivalence of two fluoxetine capsules, the Prozac® (Daewoong Lilly Pharmaceutical Co., Ltd.) and the Lucetin® (Kyungdong Pharmaceutical Co., Ltd.), was evaluated according to the guideline of KFDA. Twenty normal male volunteers (21~30 years old) were divided into two groups and a randomized 2 × 2 cross-over study was employed. After three capsules containing 20 mg of fluoxetine per capsule were orally administered, blood was taken at predetermined time intervals, and the concentrations of fluoxetine in serum were determined using HPLC method with UV detector. The pharmacokinetic parameters (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 parameters. The results showed that the differences in AUC<sub>t</sub>, C<sub>max</sub> and T<sub>max</sub> between two capsules based on Lucetin® capsules were -8.01%, -7.02% and 1.49%, respectively. The powers (1-β) for AUC<sub>t</sub>, C<sub>max</sub> and T<sub>max</sub> were 84.72%, 96.68% and 83.06%, respectively. Detectable differences (Δ) and confidence intervals were all less than ± 20%. All the parameters above met the criteria of KFDA for bioequivalence, indicating that Lucetin® capsule is bioequivalent to Prozac® capsule.

**Keywords**—Fluoxetine, Prozac®, Lucetin®, Bioequivalence, HPLC

(±)-N-Methyl-γ-[4-(trifluoromethyl)-phenoxy] benzonepropranmine인 플루옥세틴(fluoxetine)은 중추신경계에서 선택적으로 세로토닌의 흡수를 차단함으로써 다른 항우울약 투여 시 나타나는 항콜린성 부작용들, 예를들면 진정작용 및 저혈압 등의 부작용이 거의 없어 우울증 치료에 널리 사용되고 있다.<sup>1,2)</sup> 플루옥세틴을 경구 투여하였을 때 최고 혈청중 농도에 도달하는 시간은 약 6~8시간이며 반감기는 약 1~3일 이고, 그 주대사체인 노르플루옥세틴의 반감기는 7내지 9일로 보고되어 있다.<sup>1,3)</sup>

국내에서는 대웅릴리제약(주)에서 “프로작 캡셀”이라는 상품명으로 플루옥세틴 캡셀제(플루옥세틴 20 mg)를 국내 최초로 발매하였다. 그런데, 이와 제제학적으로 동등한 제제나 제제학적으로 대체 가능한 제제의 판매를 위해서는 식품의약품안전청이 고시한 생물학적 동등성 시험 기준<sup>4)</sup>에 따라 생체 시험을 통해 생체이용률이 있어서 통계학적으로 차이가 나지 않는다는 것을 입증하여야 한다.

따라서, 본 연구에서는 경동제약 주식회사가 발매하고자 하는 플루옥세틴 제제인 “루세틴 캡셀”이 기존의 플루옥세틴 제제인 “프로작 캡셀”과 그 생체이용률에 있어서 통계학적으로 동등하다는 것을 입증하기 위해서 식품의약품안전청이 고시한 생물학적 동등성 시험 기준<sup>4)</sup>에 따라 건강한 성인 남자(21~30세) 20명을 대상으로 라틴 방격법에 따라 시험하여 얻은 플루옥세틴의 혈청중 약물농도-시간곡선하 면적(AUC), 최고 혈청중 농도(C<sub>max</sub>)와 최고 혈청중 농도 도달시간(T<sub>max</sub>)에 대하여 분산분석(analysis of variance, ANOVA)을 행하였다. 이 시험은 식품의약품안전청으로부터 시험계획서의 승인을 얻어 시행되었고 시험계획서에 따라서 시험은 합법적으로 진행되었으며 모든 피험자의 동의를 받은 후 이루어졌다.

### 실험방법

#### 시약 및 기기

실험에 사용된 시험약은 보건복지부로부터 조건부 허가를 받아 경동제약 주식회사에서 자가 제조하여 보건복지부장관

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

의 제조품목허가증 기준 및 시험방법 항에 따라 시험하여 적합 판정을 받은 루세틴 캡셀(제조번호 : FXC-KG01, 제조일자 : 1999. 2. 5.)이고 대조약은 대웅필리제약(주)에서 기준에 시판하고 있는 푸로자 캡셀(제조번호 : 206U1, 사용기한 : 2000. 6. 30.)로서 플루옥세틴을 20 mg 함유하는 캡셀제이었다.

염산플루옥세틴 및 염산클로미프라민은 경동제약 주식회사로부터 표준품을 얻어 사용하였으며 HPLC용 아세트니트릴(J.T. Baker Co., U.S.A.), 생리식염수, 헤파린(중외제약, 한국)을 사용하였고, 증류수는 Milli Q(Millipore Co., U.S.A.)에서 18 M $\Omega$ -cm로 통과시킨 것을 사용하였다. 소디움 카보네이트, 핵산, 이소아밀알코올 및 기타 시약들은 특급 및 1급 시약들을 그대로 사용하였다.

기기로는 HPLC용 펌프(LC-10AD, Shimadzu, Japan), Nova-Pak C<sub>18</sub> reversed phase 컬럼(150×3.9 mm, particle size 5  $\mu$ m, Waters, U.S.A.), UV/VIS 검출기(SPD-10Avp, Shimadzu, Japan), 주입기(Model 7725, Rheodyne, U.S.A.), 적분계(C-R7Ae plus, Shimadzu, Japan), 원심분리형 농축기(CVE-200D, Tokyo Rikakikai Co., Japan), 냉각회수기(UT-80, Tokyo Rikakikai Co., Japan), 원심분리기(H-31, Koku-san Industrial Co., Japan) 및 탁상용 혼합기(G560, Scientific Co., U.S.A.)를 사용하였다.

### 피험자 선정

피험자는 식품의약품안전청이 고시한 생물학적 동등성 시험 기준<sup>4)</sup>에 근거하여 전남대학교에 재학중인 20~30세의 건강한 성인 남성 지원자를 공고를 통하여 모집하였다. 지원자는 20명으로 이 시험에 대한 설명회에 참석한 후 전남대학교 병원에서 전문의사의 건강진단을 실시하여 건강인으로 판정된 자 중에서 선정하였다. 이와 같은 절차를 거쳐 이 시험의 피험자로 선정된 사람은 평균체중 62.2 kg의 21~30세(평균 24.8세)의 건강한 남성 지원자 20인이었으며 모두 시험 참여 동의를 받은 후 임상시험을 실시하였다.

모든 지원자는 정해진 투약일 일주일 전부터 항생제 및 진통제 등을 포함한 일체의 약물 복용을 금지시켰고, 시험 전날 오후 6시부터 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 교차시험 방법으로 투약계획을 세우고 20명의 피험자를 군당 10인씩 임의로 A 및 B, 2군으로 나누고 제 I기에서 A군에는 대조약인 "푸로자 캡셀"을, B군에는 시험약인 "루세틴 캡셀"을 투

여하였고 제 II기에서는 그 반대로 투여하였다. 투여량은 방사성 표지 플루옥세틴 1회 30 mg(50 uCi) 투여시 얻은 혈장중 농도도 0.1에서 5 ng/ml 이하이고 최고혈장중 농도가 10 ng/ml 이하로 나타나 있어<sup>1)</sup> 사람 혈장에 적용했을 때 가장 좋은 감도를 나타낼 수 있는 GC-MASS법<sup>5-9)</sup>이나 형광검출기를 이용한 HPLC법<sup>3)</sup>을 사용하더라도 1회 투여량(플루옥세틴 20 mg)으로는 그 혈장중 농도 추이를 정확히 정량해 낼 수가 없을 것으로 사료될 뿐만 아니라 상기 정량법에서조차도 플루옥세틴 1회 투여량을 60 mg(3캡셀)을 사용하였기에 3캡셀(플루옥세틴 60 mg)로 하였다.

한편, 플루옥세틴을 경구 투여하였을 때 최고 혈청중 농도에 도달하는 시간은 약 6~8시간이며 반감기는 약 1~3일로 보고되어 있고 그 주대사체인 노르플루옥세틴의 반감기는 7~9일이라고 보고되어 있어<sup>1-3)</sup> 생물학적 동등성 시험 기준[식품의약품안전청 고시 98-86호<sup>4)</sup> (1998. 8. 26.) 제 18조 제 4항 휴약기간의 산정기준 : 반감기의 최소 3배 이상의 기간]에 따라 충분한 휴약기간을 두고자 5주일로 하였다.

그리고, 플루옥세틴의 소실반감기가 1~3일로 보고되어 있어<sup>1-3)</sup> 상기 고시<sup>4)</sup> 제 18조 제 3항 가호 혈액채취 제 1항 채혈기간의 기준에 따르면 3~9일 동안 채혈하여야 하지만 마지막 채혈시간을 72시간(3일)으로 선정하였다. 그 이유는 이 약물의 한국인에 있어서의 체내동태 자료<sup>10)</sup>를 분석해 보면 플루옥세틴 20 mg 4캡셀 즉, 80 mg을 경구투여하였을 경우 소실상 반감기( $t_{1/2\beta}$ )는 77에서 86.6시간으로 보고하고 있지만 MRT<sub>48h</sub>가 21.3에서 21.6시간으로 나타나고 있을 뿐만 아니라 이 약물은 비선형 체내동태의 특성을 나타내고 있으므로<sup>1-3)</sup> 투여용량을 60 mg 즉, 20 mg 3캡셀로 투여하고 72시간까지 채혈한다면 72시간까지의 AUC(AUC<sub>72h</sub>)가 무한대까지의 AUC(AUC<sub>∞</sub>)의 약 80% 이상을 차지할 것으로 예측되어 본 고시의 제정시 반감기의 3배 이상 채혈하도록 한 이유를 충족시킬 수 있을 것으로 사료될 뿐만 아니라 그 이상의 채혈은 피험자에게 많은 불편을 초래하게 되어 피험자를 가능한 한 보호하는 차원에서 임상시험이 이루어져야 한다는 임상시험의 윤리원칙에도 부합되어 72시간까지로 채혈시간을 한정하였다.

피험자들 모두에게 heparin-locked(100 units/ml) Angiocath(JELCO®, 22G, CRMKON)를 팔 정맥부위에 설치하고 대조약 또는 시험약 3캡셀씩을 150 ml의 물과 함께 복용시켰다. 다음 각 피험자로부터 투약직전, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 24, 36 및 72시간째(총 10시점)에 약 5 ml의 혈액을 채취하여 혈구분리용 원심분리관에 넣고 3000 rpm에서 20분간 원심 분리하였다. 그 후 혈청 분리관을 사용하여 혈청을 채취하고 분석시까지 -70°C에서 보관하였다.

채혈이 끝난 후에는 채혈시에 있을 수 있는 오염에 의한 위해를 방지하기 위해 모든 피험자들에게 아목시실린 250 mg 캡셀을 투여하였다. 채혈 및 피험자의 휴식 등의 모든 일은 전남대학교 의과대학 임상병리학 교실에서 타인과 격리된 상태에서 이루어졌다.

**혈청중 플루옥세틴의 정량**

혈청중 플루옥세틴 함량을 분석하기 위하여 이미 보고된 플루옥세틴의 HPLC 분석법<sup>3,11)</sup>을 참고하여 상기 기기 조건 하 실온에서 이동상으로는 10 mM 트리에틸아민 수용액을 포함하는 아세트니트릴 : 순수(55 : 45, v/v) 혼합액에 85% 인산을 가하여 pH 4.8로 조정하여 사용하고 유속 1.0 ml/min, 주입량 50 µl 및 UV/VIS 검출기(226 nm)를 이용하여 정량하였으며 아래와 같이 검량선을 작성하였다.

염산플루옥세틴 표준품을 물에 녹여 플루옥세틴으로서 최종농도가 0.02, 0.05, 0.1, 0.25, 0.5, 1.0, 1.5 및 2.0 µg/ml 씩 되게 조제하여 냉장고에 차광 보관하였다. 각 표준용액 100 µl를 대조혈청 1.0 ml에 넣은 다음 내부표준물질로 염산클로미프라민 수용액(1.0 µg/ml) 100 µl 및 2M 소듐 카보네이트 용액 500 µl씩을 넣고 3초간 진탕한 후 헥산·이소아밀알코올 혼합액(98 : 2, v/v) 10.0 ml을 넣어 20분간 진탕하여 추출하고 3000 rpm에서 10분간 원심분리하였다. 유층 9.0 ml을 원심분리관에 옮기고 이를 원심분리형 농축기를 이용하여 실온 질소 가스하에서 증발·건조시키고 그 잔사에 이동상 200 µl를 가하여 녹인 후 50 µl를 취하여 HPLC에 주입하였다. 그리고, 플루옥세틴과 내부표준물질의 피이크 면적비를 가지고 검량선을 작성하였으며 하루에 실험을 4번 시행하여 일내 재현성을 구하였고 연속하여 4일간 실험을 행하여 일간 재현성을 구하였다.

한편, 혈청 시료의 분석은 먼저 피험자로부터 각 시간별로 채취하여 -70°C에 보관했던 혈청시료를 실온에 방치하여 녹인 후 1분간 진탕한 다음 1.0 ml를 취하여 시험관에 옮기고 여기에 내부표준물질로서 염산클로미프라민 수용액(1.0 µg/ml) 100 µl 및 2 M 소듐 카보네이트 용액 500 µl씩을 넣고 3초간 진탕한 후 상기 검량선 작성을 위한 추출법과 동일한 방법으로 혈청중 플루옥세틴을 추출하여 HPLC로 분석하였다. 얻어진 크로마토그램으로부터 내부표준물질의 피이크 면적에 대한 플루옥세틴의 피이크 면적비를 구하여 미리 작성된 검량선에 의해 혈청 시료중 플루옥세틴 농도를 산출하였다.

**약물속도론적 파라미터의 분석**

푸로작 및 루세틴 캡셀을 각각 3캡셀씩 20명의 지원자에게 라틴 방격법에 따른 교차시험법에 따라 경구 투여하여 얻

은 각 제품의 혈청중 약물농도-시간 곡선으로부터 약물속도론적 파라미터인 혈청중 약물농도-시간곡선하 면적(AUC), 최고 혈청중 농도(C<sub>max</sub>) 및 최고 혈청중 농도 도달시간(T<sub>max</sub>)을 구하였으며 이들 두 제품에서 각각 얻은 값을 생물학적 동등성 시험 통계처리용 프로그램인 K-BEtest<sup>®12)</sup>를 이용하여 분산분석(ANOVA)하였다. 이때, C<sub>max</sub>와 T<sub>max</sub>는 실측치를 사용하였으며 AUC는 사다리꼴 공식을 이용하여 최종 채혈시점까지의 값(AUC<sub>t</sub>)을 통상의 방법에 따라 구해 사용하였다. 한편, 모든 측정치와 계산치는 평균±표준편차로 나타내었으며 Student의 t-test 방법을 이용하여 유의성을 검정하였다.

**생물학적 동등성 평가**

루세틴 캡셀의 생물학적 동등성 여부는 식품의약품안전청이 고시한 생물학적 동등성 시험 기준<sup>4)</sup>에 따라 AUC, C<sub>max</sub> 및 T<sub>max</sub> 등을 평가하였다.

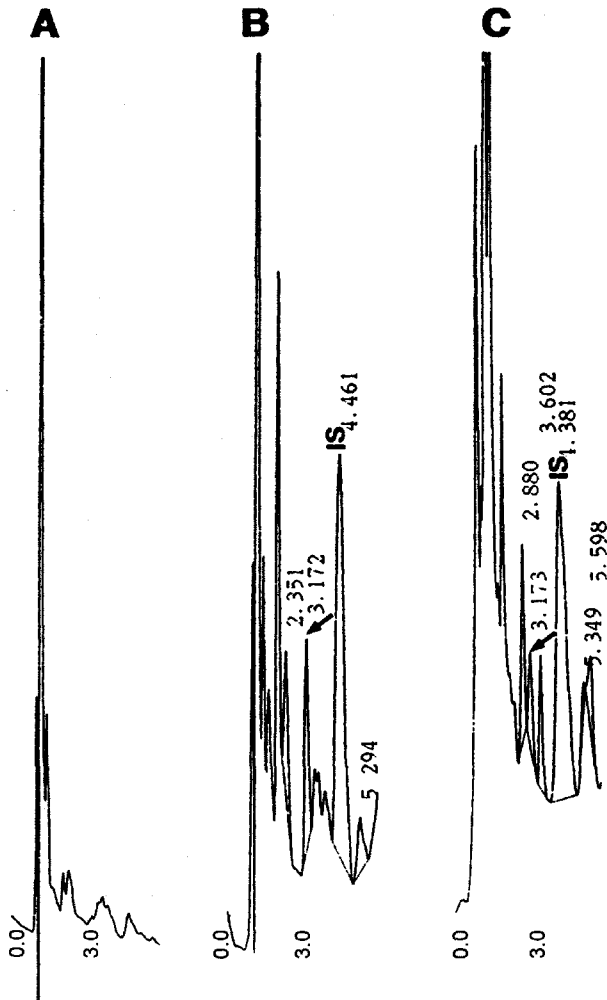
**결과 및 고찰**

**혈청중 플루옥세틴 정량**

건강한 성인의 대조혈청과 대조혈청에 내부표준물질인 염산클로미프라민과 플루옥세틴을 함께 가한 것 및 플루옥세틴 캡셀제 투여 후 6시간째의 혈청을 본 시험방법에 따라 HPLC로 분석하여 얻은 크로마토그램을 Figure 1에 나타내었다. 플루옥세틴 피이크의 출현시간은 약 3.1분, 내부표준물질 피이크의 출현시간은 약 4.4분이었으며 각 물질의 분리상태는 양호하였다. 신호대 잡음비(S/N ratio)를 4로 하고 일내 및 일간 변동계수의 크기를 20% 미만으로 하였을 때의 정량한계는 약 1 ng/ml이었으며, 이동상 용액중 약물의 평균 피이크 높이에 대한 추출 시료중 약물의 피이크 높이 비로부터 구한 추출회수율(%)은 79.46±6.75이었다. 혈청시료로부터 구한 플루옥세틴의 검량선은 피이크 면적비 = 0.005794 × 플루옥세틴 농도(ng/ml) + 0.002054(γ = 0.9967, p < 0.01)로 2~200 ng/ml 범위에서 양호한 직선성을 나타냈다. 또한, 이 농도범위에 있어서 플루옥세틴의 일내 및 일간 변동계수(C.V.)는 모두 10% 이하로 나타났다. 이로부터 혈청중 플루옥세틴에 대한 상기 HPLC 분석법은 인체에 대한 생체이용률 시험에 이용될 수 있는 충분한 감도와 정확성 및 정밀성을 갖고 있음을 알 수 있었다.

**혈청중 플루옥세틴 농도 추이**

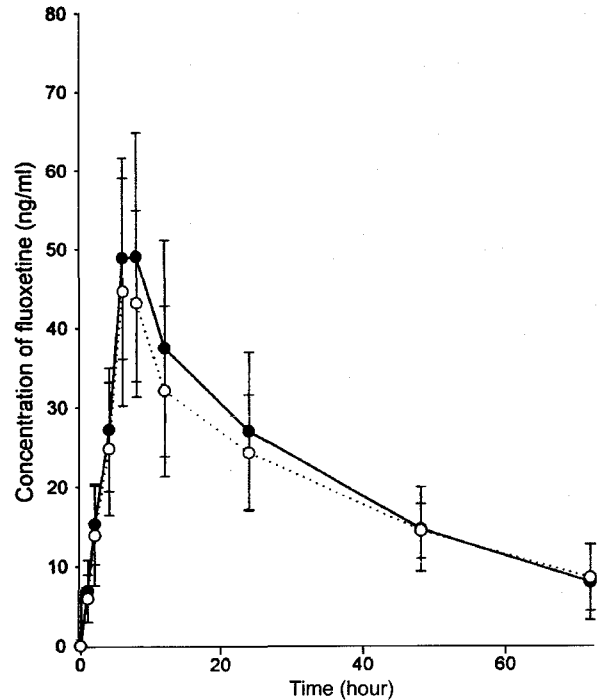
시험약과 대조약으로 루세틴 캡셀과 푸로작 캡셀 각각 3 캡셀씩을 지원자 20명에게 경구 투여한 후 일정시간마다 채혈하여 얻은 각 제제의 전체 피험자에 대한 혈청중 평균농



**Figure 1**—Chromatograms of (A) blank human serum, (B) human serum spiked with fluoxetine (50 ng/ml) and internal standard (IS, clomipramine·HCl 1.0 µg/ml), (C) 6 hr serum sample after oral administration of fluoxetine capsules. Detector setting : 0.01 a. u. f. s., ✓ = fluoxetine peak.

도를 Figure 2에 나타내었다. 또한, 각 피험자에 대해 대조약과 시험약을 투여하여 얻은 혈청중 약물농도-시간곡선으로부터 산출한 약물속도론적 파라미터(AUC, C<sub>max</sub>, T<sub>max</sub>)를 Table I에 나타내었다. 대조약인 푸로작 캡셀의 평균 AUC<sub>t</sub>(ng·hr/ml)는 1560.44±443.88, 시험약인 루세틴 캡셀은 1435.48±303.45로 대조약에 대한 평균치 차가 -8.01% 이었고, C<sub>max</sub>(ng/ml)는 57.50±9.35와 53.46±8.35로 -7.02%의 차이를 보였으며 T<sub>max</sub>(hr)는 6.70±0.98과 6.80±1.01로 1.49%의 차이를 나타내 대조약에 대한 시험약의 평균치 차이는 대조약의 ±20% 이내 이어야 한다는 생물학적 동등성 평가를 위한 전제 조건을 만족하였으므로 이하 분산분석을 행하였다.

한편, 국내에서 최근에 보고된 플루옥세틴 80 mg을 경구



**Figure 2**—Mean(±S.D., n=20) serum concentration-time curves of fluoxetine following oral administration of Prozac (●) and Lucetin (○) capsules at the fluoxetine dose of 60 mg.

투여한 후 얻은 평가 결과<sup>10)</sup>에 따르면 그 T<sub>max</sub>가 평균 4.4~4.5시간, C<sub>max</sub>가 91~104 ng/ml이고 AUC<sub>0-48hr</sub>이 2800~3090 ng·hr/ml이었지만 본 연구에서 60 mg을 경구투여했을 때는 T<sub>max</sub>가 6.7~6.8시간, C<sub>max</sub>가 53.5~57.5 ng/ml이고 AUC<sub>0-72hr</sub>이 1435~1560 ng·hr/ml로 나타났다. 이 때, 외국에서 기 보고된 문헌<sup>1-3)</sup>에 따르면 T<sub>max</sub>는 약 6~8시간으로 본 시험 결과와는 일치하지만 T<sub>max</sub>에서 차이가 난 이유는 캡셀을 3개 투여함에 따라 위내용물 배출속도가 증가하였기 때문으로 사료되고 AUC에서 상당히 큰 차이가 발생한 것은 플루옥세틴이 비선형 체내동태를 따르는 약물이기<sup>1-3)</sup> 투여량이 증가함에 따라 AUC가 상대적으로 더 크게 증가했기 때문으로 사료되었다. 또한, 본 시험 결과 무한대까지의 AUC(AUC<sub>∞</sub>)는 대조약에서 1914.64±641.5, 시험약에서 1905.29±503.92로 나타나 AUC가 AUC<sub>∞</sub>의 각각 81.5%와 75.3%를 차지하고 있어 예측한 내용과 잘 일치하고 있음을 확인할 수 있었다.

**평가항목에 대한 통계학적 고찰**

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

먼저 유의수준 α가 0.05일 때 AUC, C<sub>max</sub> 및 T<sub>max</sub> 값에 대한 군간 순서효과 검정에 대한 F비(F<sub>g</sub>)가 F 분석표의 한

**Table I**—Bioavailability Parameters for Each Volunteer Obtained after Oral Administration of Prozac and Lucetin Capsules at the Fluoxetine Dose of 60 mg

Volunteer	Age (yr)	Weight (kg)	Prozac capsule			Lucetin capsule		
			AUC <sub>t</sub> (ng · hr/ml)	C <sub>max</sub> (ng/ml)	T <sub>max</sub> (hr)	AUC <sub>t</sub> (ng · hr/ml)	C <sub>max</sub> (ng/ml)	T <sub>max</sub> (hr)
A-1	30	56.6	1155.18	62.64	6.00	1114.63	75.41	6.00
A-2	26	71.4	1254.52	37.96	6.00	1194.97	57.64	6.00
A-3	22	63.5	2133.47	63.33	6.00	1378.84	49.01	8.00
A-4	23	69.0	2411.69	69.72	8.00	1199.79	60.05	8.00
A-5	24	57.3	1702.07	77.48	8.00	1212.22	59.88	6.00
A-6	26	60.1	987.42	57.81	6.00	1516.52	41.24	8.00
A-7	26	59.6	1463.47	58.67	6.00	1972.36	53.49	6.00
A-8	26	68.7	1518.92	58.15	8.00	1076.23	52.80	6.00
A-9	25	62.3	1662.00	51.08	6.00	1120.08	57.12	6.00
A-10	24	65.1	777.94	53.49	6.00	1149.10	45.04	6.00
B-1	28	59.1	1482.50	62.12	6.00	2071.15	61.61	8.00
B-2	25	76.9	1887.94	59.88	6.00	1490.47	49.18	6.00
B-3	21	72.8	2110.35	53.49	8.00	1451.35	51.77	6.00
B-4	23	53.5	1432.85	52.29	8.00	2023.95	61.26	8.00
B-5	24	68.6	1391.33	42.10	6.00	1541.25	57.81	8.00
B-6	25	54.5	2373.15	73.34	8.00	1561.89	40.55	6.00
B-7	25	59.9	1518.09	55.57	6.00	1517.62	43.66	8.00
B-8	25	55.4	1466.12	53.15	6.00	1370.75	46.07	8.00
B-9	23	56.2	1478.02	52.29	6.00	1567.17	54.01	6.00
B-10	25	54.3	1001.86	55.39	8.00	1179.20	51.60	6.00
Mean	24.80	62.24	1560.44	57.50	6.70	1435.48	53.46	6.8
(S.D.)	(2.00)	(6.90)	(443.88)	(9.35)	(0.98)	(303.45)	(8.35)	(1.01)

**Table II**—Statistical Results of Bioequivalence Evaluation between Two Fluoxetine Capsules

	Parameters		
	AUC <sub>t</sub>	C <sub>max</sub>	T <sub>max</sub>
Difference	-8.01%	-7.02%	1.49%
F value <sup>a</sup>	0.424	0.003	0.057
Noncentrality(λ) <sup>b</sup>	3.18	4.27	8.04
Power(1-β) <sup>c</sup>	84.72%	98.68%	83.06%
Detectable difference(Δ) <sup>d</sup>	18.62%	13.87%	7.37%
Confidence interval(δ, %) <sup>e</sup>	-18.90 ≤ δ ≤ 2.89	-15.14 ≤ δ ≤ 1.09	-2.82 ≤ δ ≤ 5.81

<sup>a</sup>α=0.05, F(1,18)=4.414, <sup>b</sup>α=0.05, ν=18, δ=Mean×0.2, <sup>c</sup>α=0.05, <sup>d</sup>α=0.05, 1-β=0.8, <sup>e</sup>α=0.05.

계값인 F(1,18)=4.414보다 모두 작게 나타나 교차시험이 제대로 이루어졌음을 확인할 수 있었다.

AUC<sub>t</sub>, C<sub>max</sub> 및 T<sub>max</sub>에 대하여 유의수준 α=0.05, 자유도 (ν)=18, 검출해야 할 평균치의 차이를 0.2로 고정시켜 산출한 비심도(noncentrality, λ)는 각각 3.18, 4.27 및 8.04이었으며 이를 가지고 유의수준 α=0.05, 최소검출차(Δ)=0.2를 검출하기 위한 검출력을 양측 t검정에서의 검출력과 자유도 (ν=18)와의 관계를 나타낸 비심분포표로부터 계산한 결과 각각 84.72%, 98.68% 및 83.06%이었고, 유의수준=0.05, 검출력=0.8의 조건에서 최소검출차를 계산한 결과 각각 18.62%, 13.87% 및 7.37%로 나타나, 각각 80% 이상과 20% 이하이어야 한다고 하는 생물학적 동등성 시험 기준을

만족하였다. 또한, AUC<sub>t</sub>, C<sub>max</sub> 및 T<sub>max</sub>에 대한 90% 신뢰한 계(δ, %)는 -18.90≤δ≤2.89, -15.14≤δ≤1.09 및 -2.82≤δ≤5.81으로 나타났다.

이상의 실험결과를 종합해 보면 시험약인 “루세틴 캡셀”은 대조약인 “푸로작 캡셀”에 대하여 생물학적 동등성 시험의 판단 기준인 2항목(AUC<sub>t</sub> 및 C<sub>max</sub>) 및 T<sub>max</sub>에서도 모두 동등한 것으로 나타나 두 제제는 생물학적으로 동등하다고 사료되었다.

### 결 론

경동제약 주식회사가 발매하고자 하는 플루옥세틴 제제인

“루세틴 캡셀”이 기존의 플루옥세틴 제제인 “푸로작 캡셀”과 그 생체이용률에 있어서 통계학적으로 동등하다는 것을 입증하기 위해서 식품의약품안전청이 고시한 생물학적 동등성 시험 기준<sup>4)</sup>에 따라 건강한 성인 남자(21~30세) 20명을 대상으로 2기 2제품의 라틴 방격법에 따라 시험하여 얻은 혈청중 플루옥세틴의 혈중 약물농도-시간곡선하 면적(AUC<sub>t</sub>), 최고 혈중농도(C<sub>max</sub>) 및 최고 혈중농도 도달시간에 대하여 분산분석(ANOVA)을 행하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 대조약인 푸로작 캡셀의 평균 AUC<sub>t</sub>(ng · hr/ml)는 1560.44±443.88, 시험약인 루세틴 캡셀은 1435.48±303.45로 대조약에 대한 평균치 차가 -8.01%이었고, C<sub>max</sub>(ng/ml)는 57.50±9.35과 53.46±8.35로 -7.02%의 차이를 보였으며 T<sub>max</sub>(hr)는 6.70±0.98과 6.80±1.01로 1.49%의 차이를 나타내 대조약에 대한 시험약의 평균치 차이는 대조약의 ±20% 이내 이어야 한다는 생물학적 동등성 평가를 위한 전제 조건을 만족하였다.

2. 푸로작 캡셀에 대한 루세틴 캡셀의 분산분석 결과, 유의수준  $\alpha=0.05$ 에서 AUC<sub>t</sub>, C<sub>max</sub> 및 T<sub>max</sub> 대한 검출력(1- $\beta$ )은 84.72%, 98.68% 및 83.06%, 최소검출차( $\Delta$ )는 18.62%, 13.87% 및 7.37%로 나타나 각각 80% 이상과 20% 이하이어야 한다고 하는 생물학적 동등성 시험 기준을 만족하였다. 또한, AUC<sub>t</sub>, C<sub>max</sub> 및 T<sub>max</sub>에 대한 90% 신뢰한계( $\delta$ , %)는  $-18.90 \leq \delta \leq 2.89$ ,  $-15.14 \leq \delta \leq 1.09$  및  $-2.82 \leq \delta \leq 5.81$ 로 모두 ±20% 이내에 들었다.

이상의 실험결과를 종합해 보면 시험약인 “루세틴 캡셀”은 대조약인 “푸로작 캡셀”에 대하여 생물학적 동등성 시험의 판단 기준인 2항목(AUC<sub>t</sub> 및 C<sub>max</sub>) 및 T<sub>max</sub>에서도 모두 동등한 것으로 나타나 두 제제는 생물학적으로 동등하다고 사료되었다.

## 감사의 말씀

본 연구는 경동제약 주식회사의 지원을 받아 전남대학교 약품개발연구소에서 수행되었으며, 이에 감사드립니다.

## 문 헌

1) L. Lemberger, R.F. Bergstrom, R.L. Wolen, N.A. Farid, G.G.

- Enas and G.R. Aronoff, Fluoxetine : Clinical pharmacology and physiologic disposition, *J. Clin. Psychiatry*, **46**, 14-19 (1985).
- 2) P.J. Goodnick, Pharmacokinetics of second generation antidepressants : Fluoxetine, *Psychopharmacol. Bull.*, **27**, 503-512 (1991).
- 3) A.L. Peyton, R. Carpenter and K. Rutkowszki, The stereospecific determination of fluoxetine and norfluoxetine enantiomers in human plasma by high-pressure liquid chromatography (HPLC) with fluorescence detection, *Pharm. Res.*, **8**, 1528-1532 (1991).
- 4) 식품의약품안전청 고시 제 1998-86호, 생물학적 동등성 시험 기준, 식품의약품안전청 (1998. 8. 26).
- 5) L.J. Urichuk, L.J. Aspeslet, A. Holt, P.H. Silverstone, R.T. Coutts and G.B. Baker, Determination of p-trifluoromethylphenol, a metabolite of fluoxetine, in tissues and body fluids using an electron-capture gas chromatographic procedure, *J. Chromatogr. B*, **698**, 103-109 (1997).
- 6) C.B. Eap, N. Gaillard, K. Powell and P. Baumann, Simultaneous determination of plasma levels of fluvoxamine and of the enantiomers of fluoxetine and norfluoxetine by gas chromatography-mass spectrometry, *J. Chromatogr. B*, **682**, 265-272 (1996).
- 7) R.J. Lantz, K.Z. Farid, J. Koons, J.B. Tenbarger and R.J. Bopp, Determination of fluoxetine and norfluoxetine in human plasma by capillary gas chromatography with electron-capture detection, *J. Chromatogr. B*, **614**, 175-179 (1993).
- 8) G.A. Torok-Both, G.B. Baker, R.T. Coutts, K.F. McKenna and L.J. Aspeslet, Simultaneous determination of fluoxetine and norfluoxetine enantiomers in biological samples by gas chromatography with electron-capture detection, *J. Chromatogr. B*, **579**, 99-106 (1992).
- 9) V. Dixit, H. Nguyen and V.M. Dixit, Solid-phase extraction of fluoxetine and norfluoxetine from serum with gas chromatography-electron-capture detection, *J. Chromatogr. B*, **563**, 379-384 (1991).
- 10) 강원구, 박용순, 조규행, 최준식 및 권광일, 플루옥세틴 캡셀제의 지원자에 대한 생체이용률 및 대사율 비교, *약학회지*, **42**, 513-518 (1998).
- 11) J.W. Hooladay, M.J. Dewey and S.D. Yoo, Quantification of fluoxetine and norfluoxetine serum level by reversed-phase high-performance liquid chromatography with ultraviolet detection, *J. Chromatogr. B*, **704**, 259-263 (1997).
- 12) 이영주, 최정호, 송세흠, 서철환, 김동섭, 박인숙, 최기환, 나한광, 정석재, 이민화 및 심창구, K-BEtest<sup>®</sup>, 새로운 생물학적 동등성 시험 통계처리 프로그램, *약제학회지*, **28**, 223-229 (1998).