

건강한 한국인 성인 남성에서 레보설피리드 제제의 생체이용률

이정민 · 최성업 · 김희규 · 윤미경 · 김세희 · 염정록 · 최영욱[†]

중앙대학교 약학대학

(2003년 7월 18일 접수 · 2003년 9월 5일 승인)

Oral Bioavailability of Levosulpiride in Korean Healthy Male Volunteers

Jung Min Lee, Sung-Up Choi, Hee Kyu Kim, Mi Kyeong Yoon, Se Hee Kim,
Jeong-Rok Youm and Young Wook Choi[†]

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

(Received July 18, 2003 · Accepted September 5, 2003)

ABSTRACTS—Pharmacokinetics and oral bioavailability of levosulpiride was determined in Korean healthy male volunteers. Thirty subjects received a single oral dose (25 mg) of a tablet in a randomized 2×2 cross-over design. The plasma concentrations of levosulpiride were measured by HPLC and compared with those reported in the literature. Pharmacokinetic parameters for Isomeric[®] tablet (levosulpiride 25 mg) were revealed as follows: AUC_{inf} 737.1±176.9 ng·hr/ml, C_{max} 56.4±20.1 ng/ml, T_{max} 4.2±1.6 hr, K_a 1.00±1.09 hr⁻¹, K_{el} 0.08±0.02 hr⁻¹, and $t_{1/2}$ 8.8±1.9 hr. The rate constant of the absorption phase was obtained based on the first-order kinetics. In the aspect of bioavailability, Isomeric[®] tablet was bioequivalent to the other product (Levopride[®] tablet) available in the Korean market. Intersubject variations and race differences were shown in comparison with the published data in the literature, even though there was a linear relationship between dose and extent of bioavailability.

Key words—Levosulpiride, Bioavailability, Pharmacokinetics, Bioequivalence

레보설피리드(levosulpiride)는 설피리드의 좌선성 광학이성질체로서 벤즈아미드 유도체에 속하는 약물이며 화학명은 (S(-)-N-(1-ethylpyrrolidinyl-2-methyl)-5-sulfamoyl-2-methoxybenzamide)이다. 레보설피리드는 중추신경계와 위장관계에 모두 작용하는 선택적인 도파민 D₂-수용체 길항제로서 정신병, 우울증, 신체형장애 등의 정신신경계와 구토, 소화불량, 위궤양, 십이지장궤양 등의 소화기계 증상치료에 사용되며, 낮은 용량(1일 50~300 mg)으로도 효과적이어서 d-또는 racemic-form보다 우수한 것으로 알려져 있다.¹⁾

Mucci 등¹⁾에 의하면, 레보설피리드 50 mg 정제를 건강한 성인에 경구 투여한 경우, 소실반감기는 약 10시간이고, 최고 혈장 중 농도는 정제 투여 후 3시간 쯤에 도달하였으며, 약물속도론적으로 용량-직선성이 있음을 나타내었다. 건강한 성인에 근육주사 투여 시 레보설피리드의 절대생체이용률은 약 99%이나, 반면 경구 투여 시는 약 30%에 불과할 정도로 낮았다. 각각 프랑스인과 스웨덴인을 대상으로 한 Bressolle 등²⁾과 Wiesel 등³⁾의 연구에서도 레보설피리드 제제의 경구 투여 시 절대생체이용률은 약 30%로 보고되었다. 한편, d-, l-, racemic-sulpiride의 경구 투여 시 각각의 혈장

중 약물농도-시간곡선 양상이나 중요한 약물속도론적 파라미터간에는 큰 차이가 없었다.⁴⁾

국내에서 한국인을 대상으로 한 생물학적동등성시험 결과로서 혈장 중 약물 농도-시간곡선하 면적(AUC_{36h}), 최고 혈장 중 농도(C_{max}), 최고 혈장 중 농도 도달시간(T_{max}) 등이 보고되어 있으나,⁵⁾ 생체이용률 및 약물속도론적으로 중요한 파라미터인 흡수속도상수, 혈중소실속도상수, 소실반감기 등이 제시되어 있지 않아 의료 전문가에게 약물의 정보가 제한된 측면이 있었다. 따라서, 본 연구에서는 30인의 건강한 한국인 성인 남성을 대상으로 레보설피리드의 두 가지 기존 시판제제인 이소메릭정(levosulpiride 25 mg, 삼진제약)과 레보프라이드정(levosulpiride 25 mg, SK제약)에 대하여 생체이용률을 비교함과 동시에 레보설피리드 제제의 경구 투여 시 약물속도론적 파라미터를 제시하고자 하며, 기 발표된 외국인에서의 자료와 비교함으로써 향후 약물치료에 유용한 자료로 활용될 수 있도록 하는 데에 목적이 있다.

실험 방법

시약

시험약인 이소메릭정(Isomeric[®] tablet, Lot. ISS12010, 사용기간; 2004. 11. 13, 삼진제약)과 레보프라이드정(Levopride[®]

[†]본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로
Tel : +82-2-820-5609, E-mail : ywchoi@cau.ac.kr

tablet, Lot. 04601, 사용기한; 2006. 9. 20, SK제약)은 삼진 제약으로부터 제공받았다. 레보설피리드 표준품과 내부표준 물질로 사용된 티아프라이드(Tiapride) 표준품은 Sigma사(St. Louis, MO, USA)의 것을 사용하였다. 아세토니트릴과 메탄올은 HPLC용이 사용되었고, 혈장 전처리 시 사용된 디클로로메탄 및 기타 시약들은 시판 특급이 사용되었다.

기기 및 장치

용출시험용 기기로는 용출기(DST-600A, Fine Scientific Instruments, 한국)를 사용하였고, 용출액은 자외선/가시부 분광광도계(UV-9100 Spectrophotometer, Human Corporation, 한국)를 사용하여 분석하였다. 혈장 시료 분석에 있어서는 HPLC용 펌프(pump L-7100, Hitachi, 일본), HPLC용 컬럼(Luna 5 μ m C18(2) 250 \times 4.6 mm, Phenomenex, 미국), 형광검출기(L-7485 Fluorescence detector, Hitachi, 일본), 자동시료주입기(L-7200 Autosampler, Hitachi, 일본), 컬럼 오븐(CTS30, 영린기기, 한국) 등을 사용하였다.

용출시험

의약품 등 기준 및 시험방법⁶⁾에 의하면, 레보설피리드정의 용출시험은 약전 일반시험법 중 봉해시험법 제 1액 900 ml를 써서 약전 일반시험법 중 용출시험법 제 2법에 따라 100 rpm으로 시험하는 것으로 규정하고 있으나, 본 연구에서는 레보설피리드 제제의 생체내 용출 양상을 유추하기 위하여 다음의 조건을 적용하였다. 이소메릭정 6정을 취하여 대한약전 제 7개정 용출시험법 중 제 2법(패들법)에 따라 37 \pm 0.5 $^{\circ}$ C에서 50 rpm으로 시험하였고, 용출액은 pH 1.2 시험액, pH 4.0 시험액, pH 6.8 시험액 및 물 900 ml를 각각 사용하여 5, 10, 15, 30, 45, 60, 90, 120분에 용출액을 채취하고 0.45 μ m 멤브레인 필터로 여과한 다음 자외선/가시부 분광광도계(290 nm)를 사용하여 흡광도 측정법에 따라 흡광도를 측정하고 용출율을 산출하였다. 단, 제제의 평균용출율이 85%를 넘는 시점에서 시험을 종료하였다.

피험자 선정 및 관리

식품의약품안전청이 고시한 생물학적동등성시험기준⁷⁾에 근거하여 만 19~55세의 건강한 한국인 성인 남성 지원자를 모집하여, 전문의의 건강진단(문진, 임상병리검사)을 실시하고 건강한 사람으로 판정된 자 30명을 피험자로 선정하였다. 피험자로 선정된 30인의 평균체중은 66.2 \pm 8.1 kg, 평균신장은 174.8 \pm 5.0 cm, 평균연령은 22.3 \pm 1.7세이었다. 피험자들을 대상으로 본 시험의 목적, 방법, 이상약물반응 발생 가능성 및 이에 대한 대책 등에 대한 정보를 충분히 제공하였다.

시험 개시 전 10일 이내 및 시험기간 동안 시험에 지장을 줄 수 있는 약물 복용을 금지하였다. 약물 투약 전 12시간부터 투약 후 6시간까지 피험자들을 금식시키고, 투약 12시간 전부터 채혈 종료 시까지 피험자의 운동, 식사, 흡연, xanthine계 음료 및 음주 등을 제한·관리하였다.

약물 투약 및 채혈

레보설피리드 제제의 *in vivo* 시험은 2 \times 2 라틴방격법에 따른 교차시험법으로 2시기에 걸친 약물 투약 계획을 세우고 30명의 피험자를 무작위로 군당 15인씩 2군으로 나누었다. 제 1시기 피험자 1군에 이소메릭정을, 2군에 레보프라이드정(레보프라이드정 A)을 각각 1정씩 1회 경구 투약하였다. 보고된 소실반감기의 최소 5배 이상인 7일간의 휴약기간 후 2시기에는 반대로 투약하였다. 채혈은 약물 투약 직전과 투약 후 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24 및 36시간의 총 12시점에서 실시하였다. 채혈 시 *i.v.* catheter 중에 남아 있는 헤파린 처리 생리식염수를 완전히 제거하기 위해 매번 약 1 ml의 혈액을 빼내어 버리고 채혈용 주사기에 약 10 ml의 혈액을 채취하였다. 채혈 후마다 *i.v.* catheter 안에 잔류하는 혈액의 응고를 방지하기 위하여 주사용 헤파린을 넣은 주사용 생리 식염수를 주입하였다. 채취된 혈액은 3,500 rpm, 4 $^{\circ}$ C에서 10분간 원심분리한 후 혈장만을 취하여 혈장 분리관에 옮겨 담고 분석시까지 -70 $^{\circ}$ C에서 보관하였다.

혈장 시료 중 레보설피리드 분석

혈장 중 레보설피리드의 정량은 이미 보고된 레보설피리드의 HPLC를 이용한 분석법^{5,8,9)}을 참고하였다. 이동상으로 20 mM 인산이수소칼륨 용액(pH 3.0, H₃PO₄로 보정)과 아세토니트릴의 혼합용액(89:11, v/v)을 사용하였고, 유속은 1.0 ml/min, 컬럼온도 온도는 30 $^{\circ}$ C이며 형광검출기(excitation : 300 nm, emission : 365 nm)를 사용하여 정량하였다.

검량선 작성- 레보설피리드의 혈장 중 농도가 각각 2, 5, 10, 20, 50, 100 ng/ml의 농도가 되도록 혈장시료를 만들고, 각 표준혈장 1 ml에 내부표준물질인 티아프라이드 메탄올 용액(2 μ g/ml)을 가하고 여기에 0.1 M 수산화나트륨 용액을 가한 후 흔들어 섞었다. 여기에 디클로로메탄을 넣어 추출하고 원심분리하여 수층을 제거하였다. 이 중 유기용매층만을 취해 인산이수소칼륨 용액(pH 3.0)을 가하여 역추출한 후 원심분리하여 얻은 수층 중 20 μ l를 HPLC에 주입하였다. 여기에서 얻은 내부표준물질의 피크 높이에 대한 레보설피리드의 피크 높이를 가지고 검량선을 작성하였으며 하루에 실험을 5번 시행하여 일내 재현성을 구하였고 연속하여 5일간 실험을 행하여 일간

재현성을 구하였다.

혈장 시료 분석- 피험자로부터 각 시간별로 채취하여 -70°C 에 보관했던 혈장 시료를 실온에 방치하여 녹인 후 1분간 진탕한 다음 이 혈장 1 ml를 취하여 여기에 내부표준 물질로 티아프라이드 용액($2\ \mu\text{g/ml}$)을 가한 후 검량선 작성 방법과 동일한 방법으로 전처리하여 HPLC에 주입하였다.

생체이용률 파라미터

생체이용률(BA) 파라미터들로서 AUC, C_{max} , T_{max} 은 HPLC을 이용한 분석방법에 의해서 얻은 혈장 중 약물농도 시간 곡선으로부터 구하였다. 최고 혈장 중 농도(C_{max})와 최고 혈장 중 농도 도달시간(T_{max})은 실측치로부터 직접 구하였고, 투약 후 마지막 채혈시간인 36시간까지의 혈장 중 약물농도 시간곡선 하 면적(AUC_{36h})은 사다리꼴 공식에 의하여 산출하였다. 혈장 중 레보설피리드의 K_{el} (소실속도상수) 및 $t_{1/2}$ (소실반감기)는 BA-Calc(ver. 1.1.1)¹⁰를 이용하여 semi-log plot으로부터 구하였고, AUC_{inf}는 AUC_{36h}에 36시간째의 약물 농도를 K_{el} 로 나눈 값을 더하여 얻었으며 K_{a} (흡수속도상수)는 잔차법(method of residuals)에 의하여 구하였다.

결과 및 고찰

In vitro 용출 특성

약물흡수의 전제조건이 되는 용출율은 BA와 밀접한 상관 관계를 가지므로 BA 시험 전 *in vitro* 용출시험을 행하였다. 의약품 등 기준 및 시험방법⁶에 의하면 레보설피리드정의 용출시험은 약전 일반시험법 중 분해시험법 제 1액(pH 1.2) 900 ml, 100 rpm의 조건에서 20분간 평균용출율이 80%이면

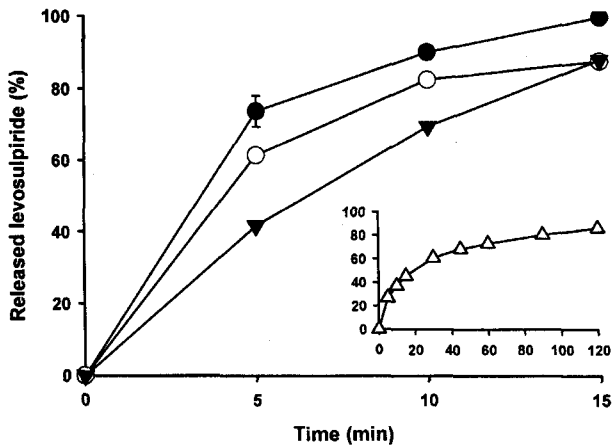


Figure 1-Dissolution profiles of levosulpiride from Isomeric® tablets in the media of pH 1.2 (●), pH 4.0 (○) and pH 6.8 (▼) buffer solution (n=6, mean±S.D.). Inset shows dissolution profiles of levosulpiride from Isomeric® tablets in water.

적합한 것으로 규정하고 있다. *In vitro* 시험 결과, pH 1.2, pH 4.0, pH 6.8 시험액에서는 15분 이내에 평균용출율이 모두 85% 이상으로 높게 나타났으나, 물에서는 상대적으로 용출이 느리게 나타나 약 2시간 경과시 80% 이상에 도달하였다(Figure 1). 레보설피리드는 약염기성 약물로서 두 개의 pKa 값(pKa_1 9.0, pKa_2 10.2)을 가지고 있으며,^{2,11} pH 9이하의 범위에서는 약물이 대부분 해리형으로 존재하며 약한 양전하를 띄고 있다.

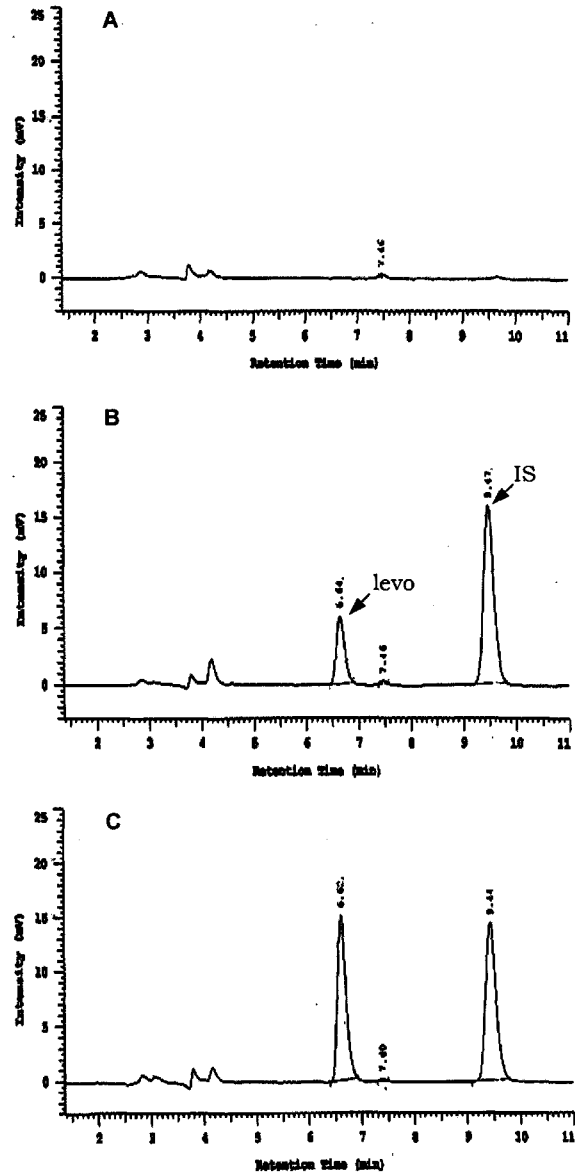


Figure 2-Chromatograms of levosulpiride in human plasma: (A) blank human plasma; (B) human plasma spiked with levosulpiride (levo, 20 ng/ml, retention time 6.64 min) and internal standard (IS, tiapride 100 ng/ml, retention time 9.47 min); (C) plasma sample at 3 hr after oral administration of 25 mg levosulpiride tablet (calculated levosulpiride concentration: 48.4 ng/ml).

혈장 중 레보설피리드의 정량

건강 성인의 대조 공혈장과 대조 공혈장에 레보설피리드와 내부표준물질인 티아프라이드를 함께 가한 것 및 레보설피리드 정제 25 mg 투여 후 임의의 피험자 1인(No. 9)의 3 시간째 혈장을 본 시험방법에 따라 HPLC로 분석하여 얻은 크로마토그램을 Figure 2에 나타내었다. 유기용매(디클로로메탄)에 의한 추출 후 연속하여 수상(인산이수소칼륨 완충용액, pH 3.0)에 의한 역추출을 수행하여 보통의 혈장시료 분석시 나타나는 내인성의 간섭 피크 출현이 현저하게 줄었으며, 인접한 피크 역시 약물 피크와 1분 정도의 거리에 떨어져 있다. 레보설피리드 피크의 유지시간은 약 6.64분, 내부표준물질 피크의 유지시간은 약 9.47분이었고, 분석조건에서 레보설피리드 및 내부표준물질은 기타 혈장 성분들과 잘 분리되었다. 신호대 잡음비(S/N ratio)를 10으로 하고, 정밀성이 15% 이하이고, 정확성이 85-115%인 조건을 만족하는 농도에서 정량한계를 구하였을 때 그 값은 2 ng/ml이었으며, 추출회수율은 84.32±6.85%이었다. 혈장시료로부터 구한 레보설피리드 검량선의 계산식은 $Y=0.0221X-0.0193$ ($R^2=1$)로 2-100 ng/ml 범위에서 양호한 직선성을 나타내었고, 이 농도범위에 있어서 레보설피리드의 정밀성은 일내 정밀성이 6.99% 이하이고, 일간 정밀성은 9.49% 이하이며, 정확성은 102.71% 이하이었다(Table I). 이로부터 혈장 중 레보설피리드에 대한 본 HPLC 분석법은 인체에 대한 BA 시험에 이용될 수 있는 충분한 감도, 특이성, 직선성, 정확성 및 정밀성을 갖고 있음을 알 수 있었다.

레보설피리드 제제의 생체이용률

이소메릭정 1정(레보설피리드로서 25 mg)을 피험자 30인에게 물 240 ml과 함께 경구 투여한 후 일정 시간마다 채혈하여 구한 혈장 중 약물농도-시간 곡선을 Figure 3에 나타내었고, 삽입그림은 이소메릭정의 평균 혈장 중 약물농도-시간 곡선을 세미로그 플롯한 것이다. Table II에 30인의 레보설

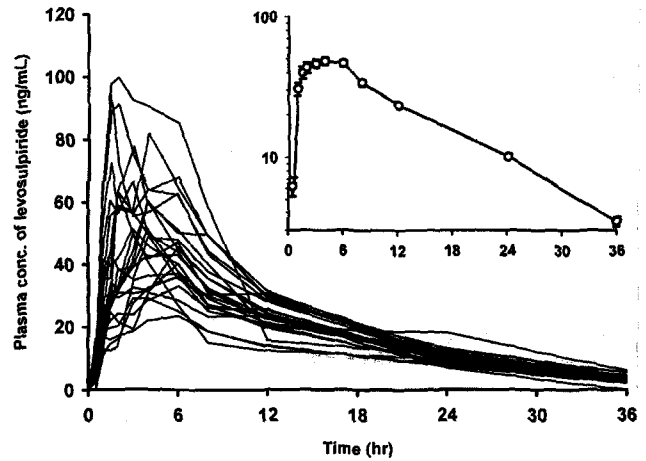


Figure 3—Plasma concentration-time curves of levosulpiride in each volunteer following oral administration of Isomeric® tablet. Inset shows semi-log plot of mean plasma concentration of levosulpiride (mean±S.E., n=30).

Table II—Individual Pharmacokinetic Parameters of Isomeric® tablet (25 mg levosulpiride)

Subject	Parameters						
	AUC _{36h} (ng·hr/ml)	AUC _{inf} (ng·hr/ml)	C _{max} (ng/ml)	T _{max} (hr)	K _{el} (hr ⁻¹)	t _{1/2} (hr)	K _a (hr ⁻¹)
1	428.1	473.8	29.1	4	0.07	10.3	0.66
2	930.8	962.8	81.8	4	0.10	7.1	0.43
3	521.5	543.5	37.0	6	0.09	7.6	0.64
4	466.1	466.1	44.2	6	0.12	5.7	0.22
5	550.7	579.7	40.3	6	0.09	8.1	0.37
6	644.1	685.4	45.6	6	0.08	8.3	0.29
7	568.8	670.8	36.0	6	0.05	12.6	1.49
8	675.7	710.7	59.9	4	0.09	8.0	0.53
9	929.0	1006.5	94.4	1.5	0.07	10.0	0.52
10	738.7	794.4	49.4	3	0.08	8.6	0.32
11	513.0	575.7	63.1	2	0.06	12.4	4.19
12	648.8	687.7	42.9	6	0.08	8.4	0.70
13	666.6	764.4	51.2	4	0.06	12.2	1.18
14	764.2	789.6	60.1	4	0.10	6.8	0.49
15	399.1	460.7	23.5	6	0.06	12.0	0.81
16	889.6	937.5	68.0	6	0.08	8.4	1.00
17	924.3	955.4	91.1	2	0.10	7.2	1.05
18	535.0	574.3	30.8	4	0.08	8.4	0.23
19	975.8	1001.5	99.8	2	0.11	6.5	2.75
20	871.7	959.8	77.6	3	0.07	10.0	1.21
21	719.3	771.5	48.3	4	0.08	8.6	0.63
22	528.6	547.9	33.0	6	0.11	6.6	0.25
23	569.6	569.6	51.1	3	0.09	8.0	0.77
24	692.7	713.1	55.9	3	0.10	6.7	0.60
25	700.2	764.5	63.6	2	0.07	10.0	0.45
26	727.0	763.1	66.5	3	0.08	8.2	4.96
27	991.6	1084.5	75.9	3	0.07	10.0	1.24
28	764.0	800.5	63.6	4	0.09	7.9	0.75
29	824.1	878.4	71.9	6	0.08	8.7	0.63
30	557.7	618.4	37.2	6	0.07	10.5	0.77
Mean	690.6	737.1	56.4	4.2	0.08	8.8	1.00
S.D.	169.5	176.9	20.1	1.6	0.02	1.9	1.09

Table I—Intra- and Inter-day Accuracy and Precision of Levosulpiride Assay in Plasma

Concentration (ng/ml)	Accuracy (C.V.%)		Precision (%)	
	Intra-day	Inter-day	Intra-day	Inter-day
2 (L.O.Q)	6.99	9.49	104.37	100.66
5	3.45	4.87	105.60	102.71
10	2.24	2.01	101.96	101.29
20	5.88	1.26	99.93	99.91
50	6.73	1.24	97.66	99.08
100	2.35	2.97	100.39	100.26

L.O.Q = Limit of Quantitation, C.V.% = S.D./mean×100, n=5

피리드의 흡수 파라미터(AUC_{36h} , AUC_{inf} , C_{max} , T_{max} , K_a)와 소실 파라미터(K_{el} , $t_{1/2}$) 등 BA 파라미터를 나타내었다. 이소메릭정의 평균 36시간까지의 혈장 중 약물농도-시간곡선하 면적(AUC_{36h} ; ng·hr/ml)은 690.6 ± 169.5 , 무한대 시간까지의 혈장 중 약물농도-시간곡선하 면적(AUC_{inf} ; ng·hr/ml)은 737.1 ± 176.9 , 최고 혈장 중 약물농도(C_{max} ; ng/ml)는 56.4 ± 20.1 , 최고 혈장 중 약물농도 도달시간(T_{max} ; hr)은 4.2 ± 1.6 , 혈중소실속도상수(K_{el} ; hr⁻¹)는 0.08 ± 0.02 , 소실반감기($t_{1/2}$; hr)는 8.8 ± 1.9 이었고, 흡수속도상수(K_a ; hr⁻¹)는 1.00 ± 1.09 이었다.

레보설피리드는 약물속도론적으로 개체내편차 및 개체간 편차가 큰 편으로²⁾ 각각 한국인, 이탈리아인, 프랑스인, 스웨덴인에 대한 연구들^{1,3,5)}을 비교해 볼 때 실제 그 편차가 큰 것을 확인할 수 있다. 그러나, 각각의 연구에서 동일 인종 내에서는 레보설피리드 및 설피리드 경구 투여 시 절대생체이용률은 약 30% 정도 수준으로 일치함을 보이고 있다.^{1,3)} 한편, Table III에 각각 동·서양인을 대상으로 레보설피리드 및 설피리드 제제를 경구 투여하여 약물속도론적으로 고찰한 기존 연구들과 이소메릭정의 약물속도론적 파라미터를 종합하여 제시하였으며, 이를 근거로 한국인에서의 생체이용률과 외국인에서의 생체이용률을 각각 비교 평가하고자 한다.

한국인에서의 비교-본 연구의 이소메릭정과 레보프라이드정 A가 생물학적으로 동등한지의 여부를 알아보기 위해 AUC_{36h} 와 C_{max} 실측치를 로그변환하여 유의수준 0.05에서 분산분석(ANOVA)을 실시하였다. 로그변환한 AUC_{36h} 평균치 차의 90% 신뢰구간이 $\log 0.9331 \sim \log 1.0347$ 이고, 로그변환한 C_{max} 평균치 차의 90% 신뢰구간은 $\log 0.9397 \sim \log 1.0940$ 이었으며 군순서효과 검증에서도 유의성 있는 차이가 없었다. 이와 같은 결과는 식품의약품안전청 고시 생물학적 동등성시험기준⁷⁾의 생물학적동등성 판정기준에 의하면 동등한 것으로서, 본 시험의 두 가지 레보설피리드 제제가 동일 group내에서 생물학적으로 동등함을 알 수 있었다.

한국인을 대상으로 한 다른 연구⁵⁾에서 두 가지 레보설피리드 25 mg 정제(레보피드정과 레보프라이드정 B)를 한국인 성인 남성에 경구 투여했을 때 레보피드정과 레보프라이드정 B의 AUC_{36h} (ng·hr/ml)는 각각 528.4, 521.6이고 C_{max} (ng/ml)는 46.2, 42.2로서 생물학적으로 동등한 것으로 보고되었다. 서로 다른 group의 한국인을 대상으로 개체차에 따른 생체이용률의 차를 비교하기 위하여(Table III) 레보피드정과 이소메릭정의 AUC_{36h} 와 C_{max} 를 F-검정한 결과 $\alpha=0.05$ 에서 F비가 각각 1.6086, 1.2656으로 F 기각치 범위(0.4619~2.1651)내에 들어 등분산성이 있었고, Student's t-test에 의해 유의성을 검증한 결과 $P<0.05$ 에서 유의한 차이를 보였으

며, 이소메릭정에 대하여 레보피드정은 AUC_{36h} 에 대하여 평균 -23.5%, C_{max} 는 평균 -19.4% 차이를 보였다. 실제로 동등한 제품인 레보프라이드정 A와 B를 비교해보면, AUC_{36h} 와 C_{max} 의 F-검정 결과 $\alpha=0.05$ 에서 F비가 각각 1.4282, 1.0798로 F 기각치 범위(0.4619~2.1651)내에 들어 마찬가지로 등분산성이 있었고, AUC_{36h} 는 평균 -24%, C_{max} 는 -17.8%의 차이를 나타내었다. 한편, Student's t-test에 의한 유의성 검증 결과, $P<0.05$ 에서 마찬가지로 유의한 차이를 나타내어 같은 한국인 내에서도 개체차가 있음을 알 수 있었다.

외국인에서의 비교-이탈리아인을 대상으로 한 연구¹⁾에서 레보설피리드 정제 25 mg을 경구 투여했을 때 AUC_{inf} (ng·hr/ml)는 732, C_{max} 는 43.7로 이소메릭정과 상당히 유사하였다. C_{max} 의 경우 AUC_{inf} 보다는 차이가 있으나, 이는 한국인 내 다른 group과 비교 시의 차이와 동등한 정도로 해석되었으며, 이에 기초하여 이탈리아인을 대상으로 레보설피리드 정제 50 mg를 정맥내 투여한 경우에 대하여 이소메릭정의 절대생체이용률을 유추한 결과 약 43%이었다.

혈장 중 레보설피리드의 분석법의 차이에 따라 약물속도론적 파라미터의 차이가 나타날 수 있으나, 각 문헌에서 제시하고 있는 분석법에 실제적인 차이가 명확히 제시되지 않아 분석방법에 의한 오차를 제외하는 전제하에 이소메릭정을 표준제제로 했을 때 상대생체이용률(F-rel)은 이탈리아인에 레보설피리드 25 mg을 투여한 경우¹⁾ 99.3%, 프랑스인에 설피리드 200 mg을 투여한 경우²⁾ 144.9%, 스웨덴인에 설피리드 100 mg을 투여한 경우³⁾ 45.0%이었고, 이외에 다른 용량의 레보설피리드 및 설피리드를 투여한 경우의 상대생체이용률은 58.2~158.6%로서 편차가 매우 크게 나타나 한국인과 외국인 간의 인종에 따른 차이가 있을 뿐 아니라, 같은 서양인에서도 개체차가 큰 것을 알 수 있었다. 이러한 상대생체이용률은 레보설피리드 제제의 경구 투여시 25~200 mg 범위내에서 AUC_{inf} 와 C_{max} 가 직선성을 보이는 것에 기초하여 산출한 것으로, 용량-직선성의 관계는 아래에 기술하였다.

용량-생체이용률 파라미터 상관관계

Mucci 등¹⁾에 의하면 레보설피리드 정제 25, 50, 100, 200 mg 및 설피리드 50, 100 mg을 건강한 이탈리아 남녀 성인에 경구 투여했을 때 레보설피리드와 설피리드는 약물속도론적으로 차이가 없었고, 시험된 용량 범위내에서 중요한 약물속도론적 파라미터들은 직선성을 나타내는 것으로 보고되어, 실제 제시되어 있는 용량, AUC_{inf} , C_{max} 에 대하여 용량-직선성 관계 그래프를 그린 결과 직선성이 있음을 확인하였다. 각각의 관계 그래프에 이소메릭정의 AUC_{inf} 와

Table III—Comparison of Pharmacokinetic Parameters and Relative Bioavailability of Different Levo-, Racemic Sulpiride with Isomeric® Tablet

Race	Preparation	Route ^{a)}	Dose (mg)	Dosage form	AUC _{inf} (ng-hr/ml)	AUC _{36h} (ng-hr/ml)	C _{max} (ng/ml)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)	K _{el} (hr ⁻¹) ^{b)}	BA (%) ^{c)}	F-rel (%) ^{d)}	Reference
Korean	Isomeric®	po	25	tablet	737.1	690.6	56.43	4.18	8.79	0.08	43.4 ^{e)}	100.0	—
	Levopride® A	po	25	tablet	758.4	703.4	54.67	4.22	9.23	0.08	44.7 ^{e)}	101.9	—
	Levopid®	po	25	tablet	NA ^{f)}	528.4	46.2	3.69	NA	NA	NA	76.5 ^{g)}	Cho et al. ⁵⁾
	Levopride® B	po	25	tablet	NA	521.6	42.2	4.38	NA	NA	NA	75.5 ^{g)}	Cho et al. ⁵⁾
Italian	L-sulpiride 25 mg	po	25	tablet	732	NA	43.7	3	NA	NA	43.1	99.3	Mucci et al. ¹⁾
	L-sulpiride 50 mg	po	50	tablet	1276	NA	87.4	3.3	NA	NA	37.6	86.6	Mucci et al. ¹⁾
	L-sulpiride 50 mg	po	50	tablet	1010	NA	NA	NA	10.00	0.07	29.8	68.5	Mucci et al. ¹⁾
	L-sulpiride 50 mg	iv	50	solution	3394	NA	—	—	6.20	0.11	100.0	—	Mucci et al. ¹⁾
	Sulpiride 50 mg	po	50	tablet	1417	NA	105.7	2.7	NA	NA	41.7	96.1	Mucci et al. ¹⁾
	Sulpiride 100 mg	po	100	tablet	2513	NA	164.1	2.8	NA	NA	37.0	85.2	Mucci et al. ¹⁾
	L-sulpiride 100 mg	po	100	tablet	2032	NA	184	2.6	NA	NA	29.9	68.9	Mucci et al. ¹⁾
	L-sulpiride 100 mg	po	200	tablet	1934	NA	179	2.7	NA	NA	28.5	65.6	Mucci et al. ¹⁾
	L-sulpiride 200 mg	po	100	tablet	3547	NA	350	3.2	NA	NA	26.1	60.2	Mucci et al. ¹⁾
	L-sulpiride 200 mg	po	200	tablet	3433	NA	336	3.4	NA	NA	25.3	58.2	Mucci et al. ¹⁾
French ^{h)}	Sulpiride 100 mg	iv	100	solution	15639	NA	—	—	5.90	0.12	100.0	—	Bressolle et al. ²⁾
	Sulpiride 200 mg	po	200	capsule	8541	NA	910	2.45	6.84	0.10	27.3	144.9	Bressolle et al. ²⁾
	Sulpiride 300 mg	po	300	capsule	14030	NA	1534	3.32	6.26	0.11	29.9	158.6	Bressolle et al. ²⁾
	Sulpiride 400 mg	po	400	capsule	15519	NA	1654	3.28	6.39	0.11	24.8	131.6	Bressolle et al. ²⁾
	Sulpiride 100 mg	iv	100	solution	4085	NA	—	—	6.76	0.10	100.0	—	Wiesel et al. ³⁾
Swedish	Sulpiride 100 mg	po	100	tablet	1326	NA	51-180	3-6	10.50	0.07	32.5	45.0	Wiesel et al. ³⁾

^{a)} po=oral administration, iv=intravenous administration

^{b)} calculated value from t_{1/2} except for the data of Isomeric® and Levopride® A tablets.

^{c)} absolute bioavailability obtained by AUC_{inf} (oral) · Dose (iv)/AUC_{inf} (iv) · Dose (oral) in each reference.

^{d)} relative bioavailability obtained by AUC_{inf} (oral, test)/AUC_{inf} (oral, Isomeric® tablet).

^{e)} absolute bioavailability in comparison to the standard (L-sulpiride 50 mg iv administration for Italian) reported by Mucci et al.¹⁾

^{f)} not available.

^{g)} relative bioavailability obtained by AUC_{36h} (oral, test)/AUC_{36h} (oral, Isomeric® tablet).

^{h)} all pharmacokinetic parameters for French is recalculated data from the referenced values.

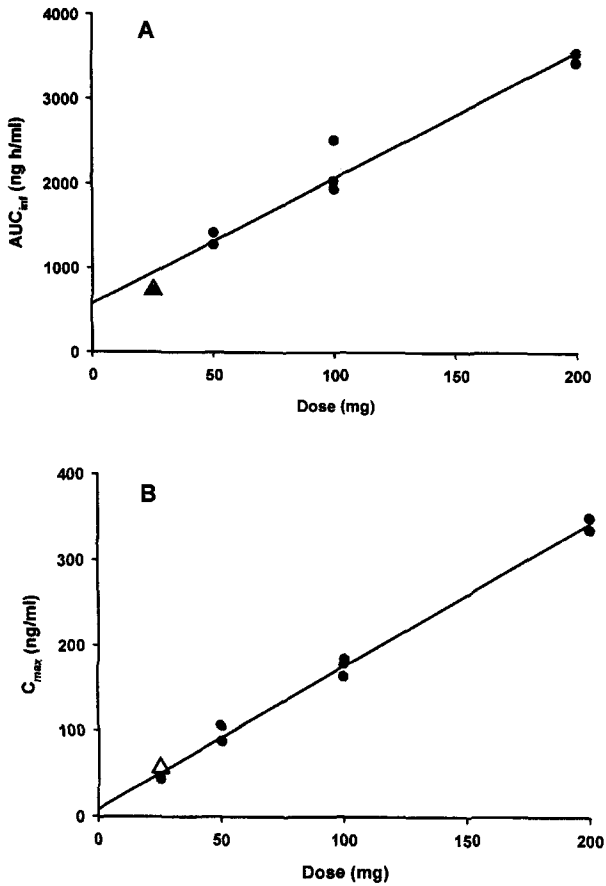


Figure 4—Linear relationship between dose and AUC_{inf} (A) or C_{max} (B) of (levo) sulphiride after oral administration. Data points were adopted from Ref. 1, except for Isomeric[®] tablet (△).

C_{max}를 추가한 결과, 용량-직선성 관계 그래프의 직선성의 변동이 없고, R²은 각각 0.9630, 0.9941로 이소메릭정 역시 용량-직선성의 관계를 따르는 것으로 판단되었다(Figure 4).

소화관 흡수 특성

레보설피리드의 절대생체이용률은 약 30% 이하로 보고되고 있고, 설피리드의 경우 또한 흰쥐를 대상으로 경구 투여 시 절대생체이용률이 약 15-20%로서 낮았으며¹¹⁾ 이는 간에서의 대사 때문이 아니라 위장관내에서의 낮은 흡수 때문이라는 주장이 지배적이었다.^{2,4)} Wiesel 등³⁾의 보고에서도 설피리드의 절대생체이용률은 30% 정도로 낮으며 이는 위장관에서 약물의 흡수가 불완전한 것에 기인한다고 보았으며, 경구 흡수된 대부분의 약물이 대변에서 발견된다고 하였다.

설피리드는 매우 낮은 용해도를 갖는 약염기성 약물로서 몇 가지 유기용매와 pH 7.4 완충액에서 분배계수(K_p)도 매우 낮으며, 생체내 흡수율이 낮은 약물이다.²⁾ 설피리드는 두 개의 pKa 값(pKa₁, 9.0-nitrogen of the pyrrolidine ring,

pKa₂, 10.2-sulphamoyl group)을 가지며,^{2,11)} pH-분배 가설에 의하면 생리적 pH에서 주로 이온형으로 존재하여 약물의 흡수를 저해시키는 결과를 초래한다.

In vitro 용출시험에서 위장내의 환경인 pH 1.2 시험액에서 빠르게 용출되지만 *in vivo* 시험에서 최고 혈장 중 농도 도달시간은 약 3-4시간으로 늦다. 이러한 결과는 아마도 초기에 용출된 약물은 대부분 이온화된 형태로 존재하여 생체막을 통과하기 어렵고, 소화관을 통과함에 따라 소장 하부에 이르러 상대적으로 높은 pH 환경에서 약물의 비이온형 증가에 따른 약물 흡수 증가에 의한 것으로 생각된다.

설피리드의 경구 투여 시 흡수 양식은 0차 속도나 1차 속도 과정에 따른다는 보고들이 있고, 일부 논문은 흡수에 담체매개수송계가 관여하고 있음을 제기하고 있다. Bressolle 등²⁾은 흡수를 경구 투여 후 약 2시간을 기점으로 서로 다른 값을 갖는 두 개 직선구간 형태의 0차 속도 과정(1.5시간까지 17 mg/hr, 1.5시간에서 3-4시간까지 40 mg/hr)에 의한 것으로 평가하였다. 또, 다른 설피리드의 흡수에 관한 최근의 주장¹¹⁻¹³⁾에서는 설피리드가 장점막의 담체매개과정에 의해 수송되고 있으며, p-glycoprotein(p-GP)에 의해서 efflux되어 흡수가 더욱 낮아진다고 보고하였다. Baluom 등¹³⁾은 p-GP 억제제인 quinidine을 동시에 포함되게 설계한 정제를 사용하여 약물의 흡수를 증가시켰으며, Caco-2 cell을 이용한 실험에서도 p-GP 억제제인 cyclosporin A,¹¹⁾ verapamil, quinidine¹²⁾에 의해 약물의 uptake가 증가하여 p-GP efflux가 설피리드의 흡수 저해에 중요한 역할을 한다고 보고하였다.

본 연구에서는 피험자 30인의 평균 혈장 중 약물 농도를 시간에 따라 세미로그 플롯한 그래프의 소실상이 직선성이므로 1차 속도 과정에 따라 소실이 일어나는 것으로 해석하

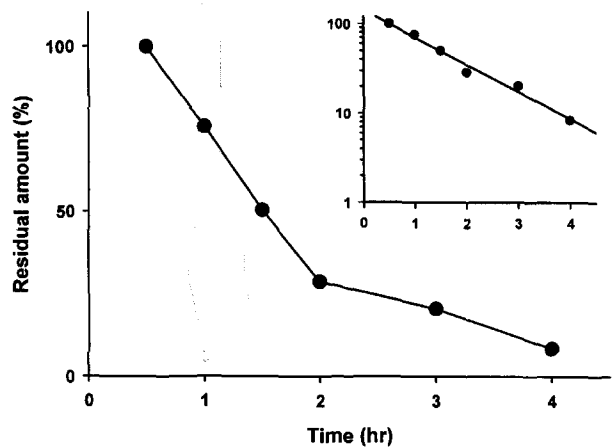


Figure 5—Residual plot of levosulpiride remaining to be absorbed versus time for subject No. 12 following a single oral 25 mg dose in this study. Inset is a semilogarithmic plot of the data.

였으며, 통상적인 잔차법에 의해 흡수속도상수를 구한 결과 $1.00 \pm 1.09 \text{ hr}^{-1}$ 이었다. Figure 5에 임의의 피험자 1인(No. 12)의 레보설피리드의 미흡수 퍼센트-시간 그래프를 나타내었고, 각 피험자 30인의 그래프도 이와 비슷한 양상을 보였는데, 약 2시간을 기점으로 두 부분의 직선구간으로 나뉠 수 있어, Bressolle 등²⁾이 주장한 것처럼 흡수가 0차 속도 과정에 의한 것으로도 볼 수 있었다. 그러나, 삽입된 그래프에서 볼 수 있는 바와 같이 세미로그 플롯한 그래프가 직선성이므로, 흡수가 0차 속도보다는 1차 속도 과정을 따르는 것으로 판단되었다. 이상의 결과는 Imondi 등,¹⁴⁾ Sugnaux와 Benakis¹⁵⁾의 연구결과와 잘 일치하는 것으로서, 이들은 레보설피리드가 1차 속도 과정에 의해 흡수되는 것으로 해석하였으며, 흡수속도상수(hr^{-1})는 0.90–1.90, 흡수반감기(hr)는 0.33–0.83로서 본 연구와 비슷한 결과를 나타내었다.

결 론

건강한 한국인 성인 남성 30명을 무작위로 2군으로 나누어 2×2 교차시험법으로 2시기에 걸쳐 레보설피리드 25 mg 정제를 투여하여 약물속도론적 파라미터를 얻을 수 있었고, 이소메릭정과 레보프라이드정 A의 $\text{AUC}_{36\text{h}}$ 와 C_{max} 실측치를 로그변환하여 유의수준 0.05에서 분산분석(ANOVA)을 실시한 결과 본 시험의 두 가지 레보설피리드 제제가 동일 group 내에서 생물학적으로 동등함을 알 수 있었다. 이소메릭정의 경우 평균 $\text{AUC}_{36\text{h}}$ 는 $690.6 \pm 169.5 \text{ ng} \cdot \text{hr}/\text{ml}$, AUC_{inf} 는 $737.1 \pm 176.9 \text{ ng} \cdot \text{hr}/\text{ml}$, C_{max} 는 $56.4 \pm 20.1 \text{ ng}/\text{ml}$, T_{max} 은 $4.2 \pm 1.6 \text{ hr}$, K_{el} 은 $0.08 \pm 0.02 \text{ hr}^{-1}$, $t_{1/2}$ 는 $8.8 \pm 1.9 \text{ hr}$ 이었다. 레보설피리드의 흡수가 1차 속도 과정에 따른다는 전제하에 잔차법에 의해 구한 K_{a} 는 $1.00 \pm 1.09 \text{ hr}^{-1}$ 로서, 기 보고된 논문들의 결과와 유사하였다.

한편, 다른 group의 한국인 및 외국인의 자료와 비교하였을 때, 레보설피리드의 약물속도론적 파라미터들은 상용량 범위내에서 용량-직선성 상관관계를 나타내었다. 그러나, 생체이용률에 있어서 동양인과 서양인의 인종차에 따른 편차가 크게 나타났을 뿐만 아니라, 같은 한국인 내에서도 현격한 개체차이가 있음을 알 수 있었다.

감사의 글

본 연구는 삼진제약의 연구비 지원에 의해 이루어졌으며, 이에 감사드립니다.

문 헌

- 1) A. Mucci, G. Nolfi and M. Maf, Levosulpiride: A review of its clinical use in psychiatry, *Pharmacol. Res.*, **31**, 95-101 (1995).
- 2) F. Bressolle, J. Bres and A. Faure-Jeantis, Absolute bioavailability, rate of absorption, and dose proportionality of sulpiride in humans, *J. Pharm. Sci.*, **81**, 26-32 (1992).
- 3) F.A. Wiesel, G. Alfredsson, M. Ehrnebo and G. Sedvall, The pharmacokinetics of intravenous and oral sulpiride in healthy human subjects, *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **17**, 385-391 (1980).
- 4) F. Rossi and A. Forgiione, Pharmacotoxicological aspects of levosulpiride, *Pharmacol. Res.*, **31**, 81-94 (1995).
- 5) H.Y. Cho, H.A. Kang, J.D. Moon and Y.B. Lee, Bioequivalence of levopid tablet to levopride tablet (levosulpiride 25mg), *J. Kor. Pharm. Sci.*, **32**, 127-133 (2002).
- 6) 의약품 등 기준 및 시험방법(제 2개정), 식품의약품안전청 (1998).
- 7) 식품의약품안전청 고시 제2002-60호, 생물학적동등성시험 기준 (2002. 11. 22.).
- 8) H. Tokunaga, K. Kudo, N. Jitsufuchi, Y. Ohtsuka and T. Imamura, Sensitive determination of sulpiride in human plasma by high-performance liquid chromatography, *J. Chromatogr. B*, **691**, 203-207 (1997).
- 9) P. Nicolas, F. Fauvelle and A. Ennachachibi, Improved determination of sulpiride in plasma by ion-pair liquid chromatography with fluorescence detection, *J. Chromatogr.*, **381**, 393-400 (1986).
- 10) 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, *Yakhak hoeji*, **44**(4), 308-314 (2000).
- 11) K. Watanabe, T. Sawano, K. Terada, T. Endo, M. Sakata and J. Sato, Studies on intestinal absorption of sulpiride (1): Carrier-mediated uptake of sulpiride in the human intestinal cell line Caco-2, *Biol. Pharm. Bull.*, **25**(7), 885-890 (2002).
- 12) K. Watanabe, T. Sawano, T. Endo, M. Sakata and J. Sato, Studies on intestinal absorption of sulpiride (2): Transepithelial transport of sulpiride across the human intestinal cell line Caco-2, *Biol. Pharm. Bull.*, **25**, 1345-1350 (2002).
- 13) M. Baluom, M. Friedman and A. Rubinstein, Improved intestinal absorption of sulpiride in rats with synchronized oral delivery systems, *J. Controlled Rel.*, **70**, 139-147 (2001).
- 14) A.R. Imondi, A.S. Alam, J.J. Brennan and L.M. Hagerman, Metabolism of sulpiride in man and rhesus monkeys. *Arch. Int. Pharmacodyn.*, **232**, 79-91 (1978).
- 15) F.R. Sugnaux and A. Benakis, Metabolism of sulpiride: Determination of the chemical structure of its metabolites in rat, dog and man, *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokin.*, **4**, 235-548 (1978).