

리스페달 정(리스페리돈 2 mg)에 대한 리스펜 정의 생물학적 동등성

조혜영 · 박은자 · 강현아 · 백승희 · 이 석 · 박찬호 · 문재동* · 이용복†
전남대학교 약학대학 부속 생물학적동등성 및 가교시험연구소, *전남대학교 의과대학
(2004년 3월 20일 접수 · 2004년 4월 15일 승인)

Bioequivalence of Rispen Tablet to Risperdal Tablet (Risperidone 2 mg)

Hea-Young Cho, Eun-Ja Park, Hyun-Ah Kang, Seung-Hee Back, Suk Lee, Chan-Ho Park,
Jai-Dong Moon* and Yong-Bok Lee†

Institute of Bioequivalence and Bridging Study, College of Pharmacy,
Chonnam National University, Gwangju 500-757, Korea

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

(Received March 20, 2004 · Accepted April 15, 2004)

ABSTRACT—The purpose of the present study was to evaluate the bioequivalence of two risperidone tablets, Risperdal (Janssen Korea Co., Ltd.) and Rispen (Myung In Pharm. Co., Ltd), according to the guidelines of Korea Food and Drug Administration (KFDA). The risperidone release from the two risperidone formulations *in vitro* was tested using KP VIII Apparatus II method with various of dissolution media (pH 1.2, 4.0, 6.8 buffer solution and water). Twenty four healthy male subjects, 23.33 ± 2.10 years in age and 69.24 ± 8.05 kg in body weight, were divided into two groups and a randomized 2×2 cross-over study was employed. After one tablet containing 2 mg as risperidone was orally administered, blood was taken at pre-determined time intervals and the concentrations of risperidone in serum were determined using HPLC method with UV detector. The dissolution profiles of two formulations were similar at all dissolution media. Besides, the 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 using logarithmically transformed AUC_t , C_{max} and untransformed T_{max} . The results showed that the differences between two formulations based on the Risperdal were 0.20, -1.29 and -11.09% for AUC_t , C_{max} and T_{max} , respectively. There were no sequence effects between two formulations in these parameters. The 90% confidence intervals using logarithmically transformed data were within the acceptance range of $\log(0.8)$ to $\log(1.25)$ (e.g., $\log(0.90)$ ~ $\log(1.03)$ and $\log(0.84)$ ~ $\log(1.09)$ for AUC_t and C_{max} , respectively). Thus, the criteria of the KFDA guideline for the bioequivalence were satisfied, indicating Rispen tablet and Risperdal tablet were bioequivalent.

Key words—Risperidone, Risperdal, Rispen, Bioequivalence, Dissolution, HPLC

리스페리돈(risperidone, 3-[2-[4-(6-fluoro-1, 2-benzisoxazol-3-yl)-1-piperidinyl] ethyl]-6,7,8,9-tetrahydro-2-methyl-4H-pyrido [1, 2-a]pyrimidin-4-one)은 벤즈이속사졸 유도체로서 도파민 D_2 수용체뿐만 아니라 세로토닌 $5-HT_2$ 수용체에도 작용하여 정신분열증의 양성증상 및 음성증상 모두에 효과를 나타내며, 기타 정신질환 상태의 치료에 효과를 나타내는 제제이다. 리스페리돈은 혈장단백결합율이 90%에 이르는 약물로서 일부 간에서 대사되어 리스페리돈과 유사한 항정신병 효과를 나타내는 유효성분인 9-hydroxyrisperidone으로 대사되며 70%가 뇨로, 일부는 변으로 배설된다. 리스페리돈은 경구투여시 최고 혈중 농도에 도달하는 시간은 약 1-2시간

이며 소실 반감기는 extensive metabolizer인 경우는 약 2.4-3시간, intermediate metabolizer는 약 12.4시간, poor metabolizer는 약 16-20시간으로 보고되어 있다.^{1,2)}

국내에서는 주식회사 한국안센에서 ‘리스페달 정’이라는 상품명으로 리스페리돈 정제(리스페리돈 2 mg)를 제조하여 시판하고 있다. 한편, 제제학적으로 동등한 제제나 제제학적으로 대체 가능한 제제의 시판을 위하여거나 의사 또는 치과 의사가 처방전에 기재한 의약품을 성분·함량 및 제형이 동일한 다른 의약품으로 대체하여 조제할 수 있게 하기 위해서는 식품의약품안전청이 고시한 생물학적동등성시험 기준³⁾에 따라 생체 시험을 통해 생체이용률에 있어서 통계학적으로 동등하다는 것을 입증하여야 할 필요가 있다.

따라서, 본 연구에서는 명인제약 주식회사에서 발매하고자 하는 리스페리돈 제제인 ‘리스펜 정’이 기존의 리스페리

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

돈 제제인 “리스페달 정”과 그 생체이용률에 있어서 통계학적으로 동등하다는 것을 입증하기 위해서 생물학적동등성시험 기준³⁾에 따라 건강한 성인 남자(만 19~26세) 24명을 대상으로 라틴 방격법에 따라 생체내 이용률 시험을 한 후, 얻어진 리스페리돈의 혈청 중 약물농도-시간 곡선하 면적(AUC), 최고 혈청 중 농도(C_{max})와 최고 혈청 중 농도 도달시간(T_{max})에 대하여 T_{max} 를 제외한 AUC와 C_{max} 는 로그변환한 후 통계검정과 분산분석(ANOVA, analysis of variance)을 통하여 생물학적동등성을 비교 판정하였다. 아울러, “리스펜 정”과 “리스페달 정”에 대하여 대한약전 제 8개정 용출시험법 중 제 2법(때들법)에 따라 비교용출시험을 행하였다. 그리고 본 시험은 식품의약품안전청으로부터 시험계획서의 승인을 얻은 후 시험계획서에 따라 수행되었으며 모든 피험자의 동의를 받아서 이루어졌다.

실험 방법

시약 및 기기

시험에 사용된 시험약은 의약품임상시험관리기준⁴⁾ 제 36조 및 제 37조의 규정에 따라 제조한 명인제약 주식회사(서울)의 “리스펜 정”(제조번호: 343301, 사용기한: 2005. 8. 17), 대조약은 식품의약품안전청으로부터 허가를 받아 주식회사 한국안센(서울)에서 시판하고 있는 “리스페달 정”(제조번호: 8487, 사용기한: 2004. 12. 15)으로 리스페리돈을 2 mg 함유하는 정제이었다.

리스페리돈 표준품과 내부표준물질로 사용한 염산 이미프라민 표준품은 환인제약 주식회사로부터 제공 받았으며, HPLC용 메탄올 및 아세트니트릴(이상 Fisher Scientific., Fair Lawn, NJ, 미국), 생리식염수 및 헤파린(이상 중의제약, 한국)은 시판품을, 증류수는 Milli Q(Millipore Co., Milford, MA, 미국)에서 18 M Ω -cm로 통과시킨 것을 사용하였다. 암모늄아세테이트, 황산, 수산화나트륨, 에틸아세테이트 및 기타 시약들은 특급 및 1급 시약들을 사용하였다.

용출시험용 기기로는 용출기(DST-600A, 화인기기, 한국)와 액체크로마토그래피를 사용하였으며, 약물분석 기기로는 HPLC용 펌프(LC 10Ai, Shimadzu, Kyoto, 일본), Luna C18(2) (입자경 3 μ m, 3.0 mm \times 150 mm, Phenomenex Co., CA, 미국), UV 검출기(SPD 10Avp, Shimadzu, Kyoto, 일본), 주입기(Model 9725i, Rheodyne, Cotati, CA, 미국), 적분계(SCL-10Avp, Shimadzu, Kyoto, 일본), 원심분리기(UNION 55R, Hanil Science Industrial Co., 인천, 한국), pH 측정기(Model 7, Corning Ltd., Halstead Essex England, 영국) 및 탁상용 혼합기(G560, Scientific Co., Bohemia, NY, 미국)를

사용하였다.

비교용출시험

대조약 “리스페달 정”과 시험약 “리스펜 정” 각 12정씩을 취하여 대한약전 제 8개정 용출시험법 중 제 2법(때들법)에 따라 37 \pm 0.5°C에서 50 rpm으로 시험하였다. 용출액은 용출시험 조건에 따라 pH 1.2, pH 4.0, pH 6.8 및 물의 용출액을 각각 900 ml씩 사용하여 5, 10(pH 1.2), 15(pH 4.0 및 pH 6.8), 30 및 45분(물)에 용출액을 채취하고 0.45 μ m 멤브레인 필터로 여과시킨 다음 HPLC UV 검출기(260 nm)를 사용하여 용출률을 산출하였다.

피험자 선정

피험자는 식품의약품안전청이 고시한 생물학적동등성시험 기준³⁾에 근거하여 만 19~55세의 건강한 성인 남성 지원자를 공고를 통하여 모집하였다. 31명의 지원자가 이 시험에 대한 설명회에 참석하였다. 이들 중 전남대학교 병원(광주)에서 전문의사의 건강진단을 실시하여 건강인으로 판정된 자 24인을 선정하였다. 피험자로 선정된 사람들의 평균 체중은 69.24 \pm 8.05 kg, 평균 나이는 만 23.33 \pm 2.10세이었다. 이들로부터 동의를 받은 후 생물학적동등성시험을 실시하였다.

모든 지원자는 정해진 투약일 일주일 전부터 항생제 및 진통제 등을 포함한 일체의 약물 복용을 금지하였을 뿐 아니라 흡연 및 xanthine계 음료 등을 제한 관리하였다. 시험 전날 오후 8시부터 시험 당일 투약 후 4시간까지는 금식시켰다. 또한 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 24명의 피험자를 군당 12인씩 임의로 X, Y 2군으로 나누고 제 I기 때 X군에는 대조약인 “리스페달 정”을, Y군에는 시험약인 “리스펜 정”을 투여하였고 제 II기 때에는 그 반대로 투여하였으며 투여량은 1정(리스페리돈 2 mg)으로 하였다. 한편, 리스페리돈의 최종상의 반감기는 extensive metabolizer인 경우는 약 2.4-3시간, intermediate metabolizer는 약 12.4시간, poor metabolizer는 약 16-20시간으로 보고되어 있으나 한국인에 있어서의 poor metabolizer는 1% 미만으로 나타난다고 보고되어 있을 뿐 아니라 생물학적동등성시험 기준 제 18조 제 3항 채혈 등 검체채취의 기준에 따라 대사특성과 무관하게 혈액중 주 성분만의 분석을 위한 검체 채취를 할 수 있으므로, 생물학적동등성시험 기준 제 18조 제 4항 휴약기간의 산정기준에

따라 충분한 휴약기간을 두고자 6일로 하였다.

피험자들 모두에게 heparin-locked(150 unit/ml) Angiocatheter(JELCO™, 22G, Johnson & Johnson Medical, Pomezia, 이탈리아)를 팔 또는 손등의 정맥부위에 설치하고 대조약 또는 시험약 각각 1정씩을 240 ml의 물과 함께 복용시켰다. 다음 각 피험자로부터 투약직전, 0.33, 0.67, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6, 8 및 12시간째(총 12시점)에 약 5 ml의 혈액을 채취하여 혈구분리용 원심분리관에 넣고 3,000 rpm에서 20분간 원심분리한 후 즉시 혈청분리관을 사용하여 혈청을 채취하고 분석시까지 영하 80°C에서 보관하였다.

채혈 및 피험자의 휴식 등의 모든 일은 전남대학교 병원에서 타인과 격리된 상태에서 이루어졌다.

혈청 중 리스페리돈의 정량

혈청 중 리스페리돈 함량은 이미 보고된 리스페리돈 HPLC분석법^{5,6)}을 참고하여 상기 기기 조건하 실온에서 이동상으로는 40 mM 암모늄아세테이트를 함유한 물:메탄올:아세트니트릴=35:35:30(v/v/v)의 혼합용액에 1 M 수산화나트륨을 가하여 pH 6.0으로 조정하여 사용하였으며 유속 300 μ l/min, 주입량 50 μ l 및 UV 검출기(280 nm)를 이용하여 정량하였고 다음과 같이 검량선을 작성하였다.

리스페리돈 표준품을 물에 녹여 농도를 1000 μ g/ml로 만든 후 냉장 보관시키고, 이 용액을 냉동 보관하였던 공혈청으로 희석하여 리스페리돈의 혈청 중 농도가 각각 0.2, 0.5, 2, 5, 20 및 50 ng/ml씩 되도록 검량선용 표준 혈청액을 만들었다. 각각의 검량선용 표준혈청 1.0 ml에 내부표준물질로 이미프라민 메탄올 희석액(1 μ g/ml) 100 μ l를 가한 후 흔들어 섞었다. 여기에 메탄올 100 μ l와 1 M 수산화나트륨 0.5 ml를 넣고 3초간 섞은 다음 에틸아세테이트 4 ml를 가하고 2분간 진탕 혼합하였다. 이것을 3,000 rpm에서 10분간 원심분리시킨 후 유기층을 거의 제거한 후 남아있는 용액 전체를 1.5 ml Eppendorf tube에 옮겨 12,000 rpm에서 2분간 원심분리시킨 후 유기층을 완전히 제거한 다음 여기에 1 M 수산화 나트륨 30 μ l를 가하여 3초간 섞은 후 그대로 증발기에 넣고 15분간 증발시킨 뒤 남은 수층에서 50 μ l를 취하여 HPLC에 주입하였다. 여기에서 얻은 내부표준물질의 피이크 면적에 대한 리스페리돈의 피이크 면적비를 구하여 검량선을 작성하였으며 하루에 실험을 5번 시행하여 일내 재현성을 구하였고 연속하여 5일간 실험을 행하여 일간 재현성을 구하였을 뿐만 아니라 0.5, 5 및 20 ng/ml 농도에서 각각 5회 측정하여 정확성을 평가하고 상기 농도에서 물에 대한 평균 상대추출율을 구하였다.

한편, 혈청 시료의 분석은 먼저 피험자로부터 각 시간별

로 채취하여 영하 80°C에 보관했던 혈청 시료를 실온에 방치하여 녹인 후 3초간 진탕한 다음 이 혈청 1.0 ml를 취하여 시험관에 옮기고 여기에 내부표준물질로 이미프라민 메탄올 희석액(1 μ g/ml) 100 μ l를 가한 후 상기 검량선 작성을 위한 추출법에 따라 추출하여 얻어진 크로마토그램으로부터 내부표준물질의 피이크 면적에 대한 리스페리돈의 피이크 면적비를 구하여 미리 작성된 검량선에 의해 혈청 시료 중 리스페리돈의 농도(ng/ml)를 산출하였다.

약물속도론적 파라미터의 분석

“리스페달 정” 및 “리스펜 정”을 각각 1정씩 24명의 지원자에게 라틴 방격법에 따른 교차시험법에 따라 경구 투여하여 얻은 각 제품의 혈청 중 약물농도-시간 곡선으로부터 약물속도론적 파라미터인 AUC, C_{max} 및 T_{max}를 구하였으며, 이들 두 제품에서 각각 얻은 값에 대해 T_{max}를 제외한 AUC와 C_{max}의 로그변환치를 생물학적동등성시험 통계처리용 프로그램인 Equiv Test⁷⁾를 이용하여 유의수준 $\alpha=0.05$ 에서 분산분석을 실시하여 순서효과(sequence effect)를 검증한 후, 각 변동요인간의 유의성 여부를 검토하였고 90% 신뢰한계를 구하였다. 이때 C_{max}와 T_{max}는 실측치를 사용하였으며 AUC는 사다리꼴 면적계산 공식을 이용하여 최종 채혈시점까지의 값을 통상의 방법에 따라 구해 사용하였다. “리스페달 정”에 대한 “리스펜 정”의 생물학적동등성 여부는 식품의약품안전청이 고시한 생물학적동등성시험 기준⁵⁾에 따라 AUC, C_{max} 및 T_{max} 등을 평가하였다.

결과 및 고찰

비교용출시험

약물의 용출은 생체이용률과 깊은 상관관계가 있으므로 먼저 용출시험을 행하여 대조약 및 시험약이 생물학적으로 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 비교용출시험을 행하였다.

대조약과 시험약에 대하여 대한약전에 수재된 패들법에 따라 용출시험한 결과 pH 1.2에서는 10분 이내에, pH 4.0 및 pH 6.8에서는 15분 이내에, 물에서는 45분 이내에 대조약과 시험약 모두 85% 이상의 용출률을 나타내었고 두 제제의 용출양상은 거의 차이가 없었으며 FDA guideline⁸⁾에 따라 계산한 물에서의 similarity factor(f₂)가 63.24로 나타나, 두 제제의 용출은 차이가 없는 것으로 판단하였다(Figure 1).

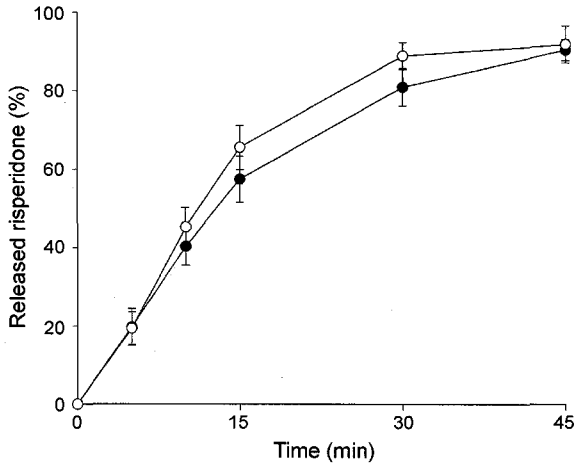


Figure 1—Dissolution profiles of risperidone from Risperdal (●) and Rispent tablets (○) in water (n=12, mean ± S.D).

혈청 중 리스페리돈 정량

건강 성인의 대조혈청과 대조혈청에 내부표준물질인 이미프라민과 리스페리돈을 함께 가한 것 및 리스페리돈 정제 투여 후 1.5시간째의 혈청을 본 시험방법에 따라 HPLC로 분석하여 얻은 크로마토그램을 Figure 2에 나타내었다. 리스페리돈 피이크의 출현시간은 약 7.3분, 내부표준물질 피이크의 출현시간은 약 8.8분이었으며 각 물질의 분리상태는 양호하였다. 신호대 잡음비(S/N ratio)를 5 이상으로 하고 일내 및 일간 변동계수의 크기를 20% 미만으로 하였을 때의 최저정량한계(LLOQ, lower limit of quantitation)는 0.2 ng/ml이었으며, 수용액 중 약물을 추출한 것의 평균 피이크 면적에 대한 추출 시료 중 약물의 피이크 면적비로부터 구한 추출회수율(%)은 89.17 ± 4.74이었다. 혈청 시료로부터 구한 리스페리돈의 검량선은 피이크 면적비(y) = 0.0389 × 리스페리돈 농도(ng/ml, x) + 0.0019(r = 0.9998, p < 0.01)로 0.2~50 ng/

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

Concentration (ng/ml)	Precision C.V.(%)		Accuracy (% , n=5)
	Intra-day C.V.(%) (n=5)	Inter-day C.V.(%) (n=5)	
0.2	11.05	12.60	115.83
0.5	7.65	10.82	108.39
5	7.65	11.14	105.15
20	4.89	8.99	97.38

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

ml 범위에서 양호한 직선성을 나타내었다. 또한, 이 농도범위에 있어서 리스페리돈의 일내 및 일간 변동계수(C.V.)는 모두 15% 이내로 나타났고 0.5, 5 및 20 ng/ml의 농도에서 5회 반복 측정하여 얻은 표준편차(% deviation)도 모두 15% 이내로 나타났다(Table I). 이로부터 혈청 중 리스페리돈에 대한 상기 HPLC 분석법은 인체에 대한 생체 이용률 시험에 이용될 수 있는 충분한 감도와 정밀성 및 정확성을 갖고 있음을 알 수 있었다.

혈청 중 리스페리돈 농도 추이

시험약과 대조약으로 “리스펜 정”과 “리스페달 정”을 각각 1정씩 피험자 24명에게 경구 투여한 후 1, 2차 시험에서 모두 다 피험자마다 다소의 차이는 있었지만 일시적인 졸음을 호소하였으나 시간이 지남에 따라 모두 회복되었다.

한편, 대조약과 시험약을 투여한 후 일정 시간마다 채혈하여 얻은 각 제제의 전체 피험자에 대한 혈청 중 리스페리돈 평균 농도를 Figure 3에 나타내었으며, 혈청 중 약물농도-시간 곡선으로부터 산출한 약물속도론적 파라미터(AUC, C_{max} 및 T_{max})를 Table II에 나타내었다. 대조약인 “리스페달 정”의 평균 AUC_(ng · hr/ml)는 40.83 ± 20.46 시험약인 “리

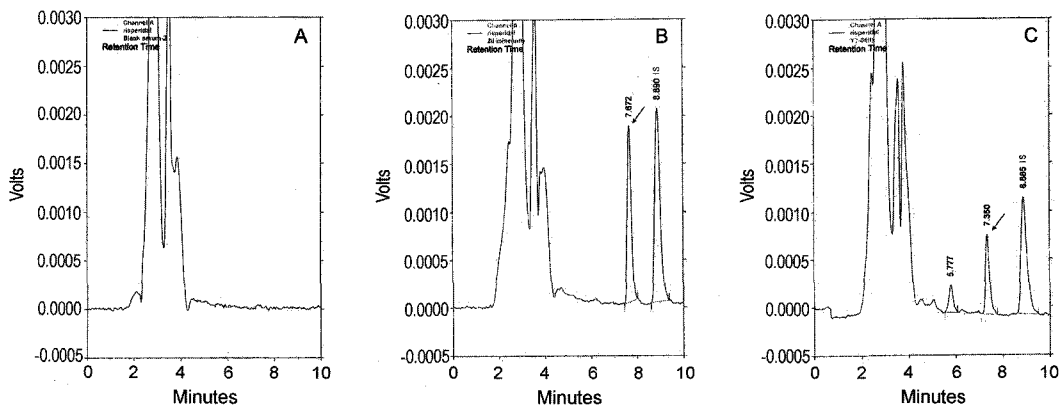


Figure 2—Chromatograms of (A) blank human serum, (B) blank human serum spiked with risperidone (20 ng/ml) and internal standard (IS, imipramine 100 ng/ml) and (C) serum sample at 1.5 hr after oral administration of 2 mg risperidone tablet. ✓ =risperidone peak.

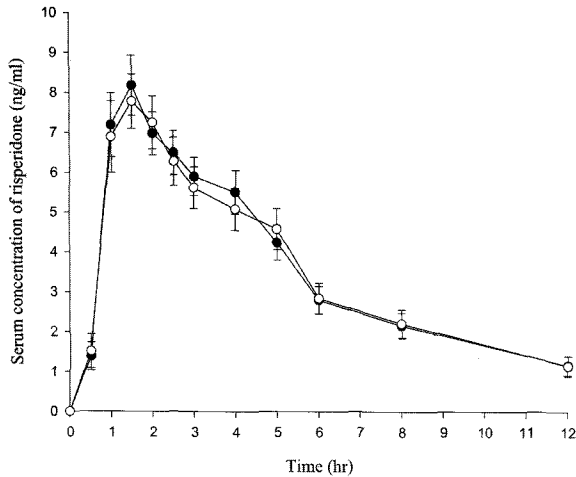


Figure 3—Mean (\pm S.E., n=24) serum concentration-time curves of risperidone following oral administration of Risperdal (●) and Risperen tablets (○) at the risperidone dose of 2 mg.

스펜 정”은 40.91 ± 22.61 로 대조약에 대한 평균치 차가 0.20%이었고, $C_{max}(ng/ml)$ 는 9.29 ± 3.17 과 9.17 ± 3.67 로 -1.29% 의 차이를 보였으며 $T_{max}(hr)$ 는 1.06 ± 0.54 과 $1.18 \pm$

0.82으로 11.09%의 차이를 나타내 대조약에 대한 시험약의 평균치 차이는 대조약의 $\pm 20\%$ 이내이어야 한다는 생물학적 동등성 평가를 위한 전제 조건을 만족하였으므로 이하 분산 분석을 행하였다.

평가항목에 대한 통계학적 고찰

각 시기에 있어서 각 피험자의 AUC_t , C_{max} 및 T_{max} 값에 대한 분산분석 결과를 Table III에 나타내었다.

먼저 유의수준 α 가 0.05일 때 T_{max} 와 로그변환한 AUC_t 및 C_{max} 값에 대한 F비(F_G)가 F분석표의 한계값인 $F(1,22)=4.301$ 보다 모두 작게 나타나 교차시험이 제대로 이루어졌음을 확인할 수 있었다.

로그변환한 평균치 차의 AUC_t 및 C_{max} 에 대한 90% 신뢰한계는 $\log(0.90)\sim\log(1.03)$ 및 $\log(0.84)\sim\log(1.09)$ 로 나타나 $\log(0.8)$ 에서 $\log(1.25)$ 이어야 한다는 생물학적동등성시험 기준을 만족하였다. 한편, 참고값인 T_{max} 평균치 차의 90% 신뢰한계는 $-17.90\%\sim40.15\%$ 로 $\pm 20\%$ 이내이어야 한다는 조건을 만족시키지는 못하였지만 리스페리돈이 응급시나 신속한 효과를 얻기 위해 투여하는 제제가 아니므로 생물학적

Table II—Bioavailability Parameters in Normal and Logarithmic Scales for Each Volunteer Obtained after Oral Administration of Risperdal and Risperen Tablets at the Risperidone Dose of 2 mg

Subjects	Risperdal Tablet					Risperen Tablet				
	AUC_t (ng · hr/ml)	Ln AUC_t	C_{max} (ng/ml)	Ln C_{max}	T_{max} (hr)	AUC_t (ng · hr/ml)	Ln AUC_t	C_{max} (ng/ml)	Ln C_{max}	T_{max} (hr)
X1	32.73	3.49	4.72	1.55	2.00	44.75	3.80	7.45	2.01	1.50
X2	34.10	3.53	11.71	2.46	0.67	34.43	3.54	9.72	2.27	0.67
X3	37.79	3.63	5.92	1.78	1.50	43.04	3.76	5.98	1.79	2.00
X4	84.94	4.44	14.89	2.70	0.67	108.88	4.69	20.61	3.03	0.67
X5	20.10	3.00	7.31	1.99	1.00	16.03	2.77	6.32	1.84	0.67
X6	29.09	3.37	8.98	2.19	1.00	22.59	3.12	7.55	2.02	0.67
X7	28.18	3.43	7.99	2.08	0.67	22.33	3.11	9.10	2.21	0.67
X8	48.48	3.88	9.23	2.22	0.67	46.15	3.83	9.04	2.20	1.00
X9	35.50	3.57	7.65	2.03	1.00	41.19	3.72	6.82	1.92	1.00
X10	86.25	4.46	16.64	2.81	1.00	76.12	4.33	14.7	2.69	1.00
X11	63.13	4.15	11.52	2.44	1.00	48.33	3.88	6.69	1.90	4.00
X12	44.71	3.80	11.01	2.40	0.67	48.87	3.89	12.32	2.51	0.67
Y1	37.39	3.62	8.85	2.18	0.67	30.14	3.41	8.40	2.13	0.67
Y2	57.22	4.05	10.44	2.35	1.00	54.16	3.99	12.16	2.50	1.50
Y3	30.50	3.42	7.19	1.97	0.67	29.62	3.39	11.36	2.43	0.67
Y4	8.14	2.10	5.58	1.77	2.50	4.96	1.60	1.60	0.47	1.00
Y5	74.41	4.31	12.04	2.49	1.00	68.50	4.23	11.97	2.48	1.00
Y6	60.17	4.10	15.47	2.74	1.00	67.88	4.22	10.63	2.36	3.00
Y7	27.12	3.30	7.78	2.05	1.00	27.25	3.31	7.55	2.02	0.67
Y8	23.35	3.15	10.02	2.30	0.67	22.72	3.12	8.06	2.09	0.67
Y9	30.01	3.40	7.04	1.95	1.00	30.00	3.40	7.57	2.02	1.50
Y10	21.61	3.07	6.73	1.91	0.67	19.98	2.99	7.11	1.96	0.67
Y11	39.43	3.67	7.91	2.07	2.50	43.51	3.77	11.04	2.40	1.50
Y12	25.65	3.24	5.96	1.79	1.00	30.41	3.41	6.42	1.86	1.00
Mean	40.83	3.59	9.29	2.18	1.06	40.91	3.55	9.17	2.13	1.18
(S.D.)	20.46	0.53	3.17	0.33	0.54	22.61	0.62	3.67	0.46	0.82

Table III—Statistical Results of Bioequivalence Evaluation between Two Risperidone tablets[#]

	Parameters		
	AUC _t	C _{max}	T _{max}
Difference	0.20%	-1.29%	11.09%
F _G ^{a)}	1.5329	0.6045	0.0463
Test/Reference point estimate	0.9670	0.9549	0.1183
Confidence interval(δ) ^{b)}	log0.90 ≤ δ ≤ log1.03	log0.84 ≤ δ ≤ log1.09	-17.90 ≤ δ ≤ 40.15

[#]The AUC_t and C_{max} values were calculated on the basis of ln-transformed data, and the T_{max} values on the basis of untransformed data.

^{a)}α=0.05, F(1, 22)=4.301, ^{b)}α=0.05.

동등성 검정시 단지 참고값으로만 사용하였다.

이상의 시험결과를 종합해 보면 시험약인 “리스펜 정”은 대조약인 “리스페달 정”에 대하여 생물학적동등성시험의 판단기준인 2항목(AUC_t 및 C_{max})에서 모두 동등한 것으로 나타나 두 제제는 생물학적으로 동등하다고 사료되었다.

결 론

명인제약 주식회사에서 발매하고자 하는 리스페리돈 제제인 “리스페달 정”이 기존의 리스페리돈 제제인 주식회사 한국안센의 “리스펜 정”과 그 생체이용률에 있어서 통계학적으로 동등하다는 것을 입증하기 위해서 식품의약품안전청이 고시한 생물학적동등성시험 기준⁴⁾에 따라 건강한 성인 남자(만 19~26세) 24명을 대상으로 2기 2제 라틴 방격법에 따라 시험하여 얻은 리스페리돈의 T_{max}와 로그변환한 AUC_t 및 C_{max}에 대하여 통계검정과 분산분석을 행하였다. 또한 대한약전 제 8개정 용출시험법 중 제 2법(폐들법)에 따라 비교용출시험을 행하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 대조약인 “리스페달 정”과 시험약인 “리스펜 정”에 대하여 대한약전 VIII에 수재된 제 2법(폐들법)에 따라 용출시험한 결과 pH 1.2에서는 10분 이내에, pH 4.0 및 pH 6.8에서는 15분 이내에, 물에서는 45분 이내에 대조약과 시험약 모두 85% 이상의 용출률을 나타내었고 그 용출양상도 유사하였다.

2. 대조약인 “리스페달 정”의 평균 AUC_t(ng · hr/ml)는 40.83 ± 20.46, 시험약인 “리스펜 정”은 40.91 ± 22.61로 대조약에 대한 평균치 차가 0.20%이었고, C_{max}(ng/ml)는 9.29 ± 3.17과 9.17 ± 3.67로 -1.29%의 차이를 보였으며 T_{max}(hr)는 1.06 ± 0.54과 1.18 ± 0.82로 11.09%의 차이를 나타내 대조약에 대한 시험약의 평균치 차이는 대조약의 ±20% 이내이어야 한다는 생물학적 동등성 평가를 위한 전제 조건을 만족하였다.

3. “리스페달 정”에 대한 “리스펜 정”의 분산분석 결과, 로그변환한 AUC_t 및 C_{max}에 대해 유의수준 α=0.05에서 균

간 순서효과는 나타나지 않았으며, 90% 신뢰한계는 각각 log(0.90)~log(1.03) 및 log(0.84)~log(1.09)로 나타나 log(0.8)~log(1.25)이어야 하는 생물학적동등성시험 기준을 만족하였다. 한편, T_{max}(hr)에 대한 90% 신뢰한계(δ, %)는 -17.90%~40.15%로 ±20% 이내이어야 하는 조건을 만족시키지는 못하였지만 리스페리돈이 응급시나 신속한 효과를 얻기 위해 투여하는 제제가 아니므로 생물학적동등성 검정시 단지 참고값으로만 사용하였다.

이와 같이 시험약인 “리스펜 정”은 대조약인 “리스페달 정”에 대하여 생물학적동등성시험의 판단기준인 2항목(AUC_t 및 C_{max})에서 모두 동등한 것으로 나타나 두 제제는 생물학적으로 동등하다고 사료되었다.

감사의 말씀

본 연구는 명인제약 주식회사의 지원을 받아 전남대학교 약학대학 부속 생물학적동등성 및 가교시험연구소에서 수행되었으며, 이에 감사드립니다.

문 헌

- 1) G. Mannens, M. Huang, W. Meuldermans, J. Hendricks, R. Woestenborghs and J. Heykants, Absorption, metabolism and excretion of risperidone in humans, *Drug Metab. Dispos.*, **21**, 1134-1141 (1993).
- 2) PDR[®] 53 editions 1999, pp.1432-1436 (1999).
- 3) 식품의약품안전청 고시 제 2002-60호, 생물학적동등성시험 기준 (2002. 11. 22).
- 4) 식품의약품안전청 고시 제 1999-67호, 의약품임상시험관리기준 (2000. 1. 4).
- 5) R. Woestenborghs, W. Lorreyne, F.V. Rompaey and J. Heykants, Determination of risperidone and 9-hydroxyrisperidone in plasma, urine and animal tissues by high-performance liquid chromatography, *J. Chromatogr. B*, **583**, 223-230 (1992).
- 6) O.V. Olesen and K. Linnet, Simplified high-performance liquid chromatographic method for determination of risperidone

done and 9-hydroxyrisperidone in serum from patients comedicated with other psychotropic drugs, *J. Chromatogr. B*, **698**, 209-216 (1997).

7) Statistical Solutions Ltd., Equiv Test[®] 1.0, U.K. (1998).

8) 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).