Omeprazole 경구제제인 오메놀캡셀의 생물학적동등성

순천향대학교 의과대학 임상약리학교실

채 석, 김형기, 권준택, 손동렬

=Abstract=

Bioequivalence Study of a Generic Omeprazole Capsule Preparation

Seok Chai, Hyung Kee Kim, Jun-Tack Kwon, Dong-Ryul Sohn

Department of Clinical Pharmacology, Soonchunhyang University College of Medicine, Chonan, Korea

Background : The bioavailability of a generic preparation of aceclofenac (Omenol from Korea United Pharmaceutical Company) was evaluated in comparison with a proprietary product (Losec from Astra Pharmaceutical Company).

Methods : Sixteen healthy male volunteers participated in the study conducted according to a two-way crossover, open-labeled Latin square design. The bioavailability was compared using the parameters total area under the plasma concentration-time curve ($AUC_{0-\infty}$), peak plasma concentration (C_{max}) and time to reach peak plasma concentration (T_{max}).

Results : No statistically significant difference was observed between the values of the two products in all three parameters. The difference of mean of $AUC_{0-\infty}$ and C_{max} values of Omenol over those of Losec was found to lie between 8.05% and 2.49%, respectively, being within the acceptable bioequivalence limit of 20%.

Conclusion : These findings indicate that the two preparations are comparable in the extent and rate of absorption.

Key words : bioequivalence, omeprazole, Omenol, Losec.

교신저자 : 손동렬

소 속 : 순천향대학교 의과대학 임상약리학교실

주 소 : 충남천안시 쌍용동 366-1

전 화 : 041-570-2450 Fax : 041-572-8995

서 론

의약품은 품목마다 약리효과와 부작용 발현 정도에 차이가 있어 각 의약품의 안전성 및 유효성 차이에 대한 평가가 선행되어야 하며 이에 따라 의사의 처방이 반드시 필요한 치료제나 심각한 부작용의 위험이 있는 의약품에 대해서는 전문적인 관리가 필요하다. 이러한 근본적인 의약품 관리 개념은 현실적으로 의약품의 원개발사 제품(original drug)에 대해서 뿐 아니라 특허기간 만료 후의 copy제품 (generic drug)의 약효 동등성 검증 또는 대체 투여 가능성등도 해당된다¹⁾.

생물학적동등성이란 현재 우리나라 식품의약품 안전청의 규정에 의하면 제제학적으로 동등한 두 제제 또는 제형이 다른 동일 투여 경로의 제제가 생체 이용률에 있어서 통계학적으로 동등할 때를 의미하며 이때의 비교 평가 항목은 원칙적으로 약물 투여 후 경시적인 혈장농도의 총합 즉, 혈중농도-시간 곡선하면적(AUC: area under the plasma concentration-time curve)과, 최고혈중농도(Cmax)를 주된 비교 항목으로 하며 최고혈중농도 도달시간 (Tmax)과 용출시험자료는 참고 항목으로 검토한다²⁾. 대조약과 시험약의 비교 항목 평균치의 차는 대조약의±20%이내 (평균치의 분포가 로그 스케일 이어 80%-125%를 적용하게 됨)이어야 하고, copy품목을 인체에 투여시 original사 동량 투여 시와 비교해서 혈중농도 총면적과 최고혈중농도가 ±20% 이내이어야 생물학적 동등성이 인정되는 것이다. 즉 두 제제간 생체이용율의 차이가 없다는 것을 증명하거나 확인하므로써 동일한 치료효과를 얻기 위해 상호 교환하여 사용할 수 있는지를 간접적으로 평가하는데 그 의의가 있다.

Omeprazole은 benzimidazole 유도체로서 위벽세포에서 H^+/K^+ -adenosine triphosphatase에 작용하는 proton pump 억제제이다^{3,4)}. 이 약물은 십이지장 궤양, Zollinger-Ellison 증후군등의 위산과다 상

태의 치료에 많이 사용하며 주로 간장의 산화대사에 의해서 주로 대사된다^{5,6)}. 사람을 대상으로 한 임상약리학적 연구는 같은 용량의 omeprazole을 투여 받은 환자에서 혈장농도의 큰 개인차를 보였다⁷⁻⁹⁾. 따라서 본 연구에서는 기존제제인 로섹(대조약)에 대해 새로이 국내에서 시판되는 오메놀(시험약)의 생물학적동등성 시험을 실시하여, 두 제제의 생체이용율이 통계학적으로 동등한가에 대해 확인하였다.

대상 및 연구방법

1. 대 상

대상자는 20-25세의 건강한 지원자로서 본 실험에 대한 목적, 내용 및 투약후 부작용 등에 대하여 충분히 설명을 듣고 서면으로 피험자 동의서에 서명한 후 본 연구에 참여하게 하였다. 모든 지원자는 체중 54-79 kg으로서 이상체중의 10%이내이었으며 (표 1) 신체검사, 표준 생화학적 혈액 검사, 뇨검사결과 정상이었고 과거병력을 갖고 있지 않았다. 본 연구에 참가한 지원자는 총 16명이었다. 본 연구 protocol은 순천향대학교 병원의 임상심의위원회의 승인을 받았다.

본 연구는 무작위로 2등분하여 각 8명씩 2시기 2제품 라틴방격법(Latin square method)에 따른 교차시험으로서 1회 20 mg의 오메프라졸을 200ml의 물과 함께 경구투여하였다. 시험약은 오메놀(한국유나이티드제약), 대조약은 로섹(아스트라제약)을 사용하였고 1차 투약이 끝난후 1주 후에 2차투약을 실시하였다. 피험자는 시험 전 1주전부터 음주 및 시험약 이외의 약물복용을 금하였으며 약물투여 10시간 전 부터 약물투여 후 4시간까지 절식하였다. 혈액은 약물투여 전과 약물투여 후 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 5, 8, 그리고 12 시간제에 팔의 정맥부위에 heparin-locked (100 unit/ml) angiocatheter를

표 1. Demographic data of volunteers studied

	Group A	Group B	Total
Number	8	8	16
Age (years)	21.9 ± 3.0	22.0 ± 3.1	22.0 ± 3.0
Weight (Kg)	65.6 ± 7.4	65.9 ± 6.9	65.7 ± 8.6
Height (cm)	171.8± 7.6	173.7± 8.5	172.8± 7.2

삽입시켜 매회 7 ml씩 채취하였다. 채취혈액은 분석 시까지 -20℃에서 냉동보관 하였으며 오메프라졸의 농도는 검체채취 후 2개월 이내에 분석하였다.

2. 오메프라졸의 혈액분석

Human blank 혈장 1 ml에 omeprazole이 0, 100, 200, 300, 400 그리고 500 ng/ml의 농도가 되도록 첨가하고 각각의 시료에 internal standard로써 0.1 mg/ml의 phenacetin을 100 μ l씩 첨가한 후 다음에서 서술하는 시료 전처리법과 분석 조건에 의해 분석하였다. 검량선은 내부표준물질의 피크 면적에 대한 omeprazole 피크의 면적비로 omeprazole의 농도에 대하여 작성하였다. 시료의 전처리는 각각의 혈장 1 ml에 내부표준물질을 100 μ l, potassium phosphate buffer (pH 8.3, 0.5M) 100 μ l를 첨가한 후 vortex 하였다. 다음 각각의 dichloromethane 5 ml을 가하여 추출하고 3000 rpm에서 30분간 원심분리한 후 dichloromethane층을 취하였다. dichloromethane층을 SpeedVac을 이용하여 용매를 제거하고 500 μ l의 mobile phase(acetonitrile/potassium buffer, pH 8.5, 25/75)에 용해시켜 filter한 후 HPLC를 이용하여 omeprazole의 양을 정량하였다. HPLC의 구성은 Gilson model 307 pump, 118 UV/VIS detector, 234 autoinjector, 831 Temperature regulator, Hewlett-Packard 3395 integrator로 되어 있으며, 분석에 사용한 column

은 NovaPak C18 ODS (4.6×250 mm, 0.4 μ m, WATER Co.)을 사용하였다. Mobile phase는 Acetonitrile : 0.05 M Phosphate Buffer=25 : 75 (pH=8.5 with KOH)로 1 ml/min의 유속으로 진행시켰으며 column oven의 온도는 39℃로 유지하였다. 각 시료 20 μ l를 주입하여 302nm에서 검출하여 정량 하였다.

3. 약동학적 변수 및 통계학적 분석

혈중약물농도-시간 곡선하 면적 (AUC)은 약물 농도-시간 곡선으로부터 체혈시간까지의 면적 (AUC_{0→24})을 trapezoidal rule에 따라 계산하였다. 최고 혈중 농도(C_{max})와 최고 혈중 농도 도달시간 (T_{max})은 실제 측정치를 사용하였고 시험약제와 대조약제간의 생물학적 동등성을 알아보기 위하여 각 약동학적 지표를 분산분석(ANOVA)으로 검색하였으며, 검출력, 최소검출차 및 두 약제의 약동학적 지표의 차에 대한 신뢰구간을 ‘생물학적동등성 시험 자료처리 프로그램 Version 1.35’을 이용하여 계산하였다.

결 과

1. 약동학적 변수의 평가

대조약 로섹 20 mg 및 시험약 오메놀 20 mg 씩을 2×2 라틴방격법으로 건강한 남성 지원자 16

Fig. 1. Plasma concentration-time profile of omeprazole capsules

명에게 경구 투여한 후 시간경과에 따른 평균 오메프라졸 혈장 농도 변동은 그림 1에 나타내었다. 오메프라졸의 시간-혈장농도 곡선은 각 측정 시점

에서의 혈중 농도는 두 제제 모두 거의 유사한 형태를 나타내었다. 약물투여 후 약 2시간 경에 혈중 농도가 최고를 나타내었고 그 후 약간 빠르게 경감되다가 5 시간 시점 이후부터는 완만하게 경감되었다. 두 제제의 혈장농도를 비교 했을 때 최고 혈중농도(C_{max})에서 시험약 오메놀이 대조약 로섹보다 1.6% 높게 나타났으며 유의한 차이는 없었다. 오메프라졸의 혈장 농도에서 얻은 약동학적 변수는 표 2에 표시하였다.

대조약 로섹과 시험약 오메놀을 투여한 두 그룹의 오메프라졸에 대한 약동학적 변수를 비교할 때 대조약의 AUC_{total} 는 1506.2 ± 572.2 ng · hr/ml 인 데 비해 시험약 오메놀의 AUC_{total} 는 1384.9 ± 368.5 ng · hr/ml 로 시험약이 다소 낮게 나타났으나 통계적인 유의성은 없었다. 오메놀의 C_{max} 는 $595.3 \pm$

표 2. Individual pharmacokinetic parameters of omeprazole after an oral administration of 20 mg of omeprazole preparation

	AUC_{total} (ng · hr/ml)		C_{max} (ng/ml)		T_{max} (hr)	
	로섹	오메놀	로섹	오메놀	로섹	오메놀
A-1	1697.3	1177.4	666.0	634.9	2.0	1.5
A-2	1626.2	1579.4	606.4	681.3	2.0	2.0
A-3	1279.2	1176.6	557.5	517.0	2.0	2.0
A-4	1188.8	1174.9	549.1	508.2	2.0	1.5
A-5	919.4	915.2	538.8	586.6	2.0	2.0
A-6	1005.6	1302.8	473.0	571.8	1.5	1.5
A-7	2530.5	2252.7	859.3	769.3	1.5	1.5
A-8	1929.0	2018.7	626.5	673.5	2.0	1.5
B-1	666.0	772.1	315.5	399.2	2.0	2.0
B-2	1946.8	1474.7	901.3	717.4	2.0	2.0
B-3	439.4	466.7	187.1	171.1	2.0	2.0
B-4	1097.3	1409.6	577.0	568.5	2.0	3.0
B-5	2186.2	1297.5	1052.6	696.7	2.0	1.5
B-6	694.9	783.9	394.7	557.2	1.5	1.5
B-7	3901.0	3600.0	1065.0	1022.2	3.0	3.0
B-8	991.8	756.2	397.5	449.2	2.0	2.0
Mean	1,371.90	1,271.59	593.20	575.19	1.89	1.82

189.2 ng/ml, 로색의 C_{max} 는 610.5 ± 231.1 ng/ml로서 비슷한 양상을 나타내었다. 두 제제의 T_{max} 를 비교해 보면 로색의 경우 2.0 ± 0.4 hr, 오메놀은 1.91 ± 0.3 hr로서 통계학적 차이는 없었다. 시험약 오메놀의 AUC, C_{max} , T_{max} 와 대조약 로색의 평균값의 차이는 각각 8.05%, 2.49%, 3.17% 이었다.

2. 약동학적 지표에 대한 생물학적동등성 평가

약동학적 지표에 관한 생물학적동등성 평가는 표 3에 요약하였다. 유의수준(α)을 0.05, 검출력($1-\beta$)을 0.8로 하여 계산하였을 때, AUC에 대한 최소 검출차(Δ)는 16.14%, 비심도(noncentrality)는 3.733이었고, 신뢰구간을 대조약의 평균치에 대한 비로 나타낸 신뢰한계(δ)는 $-19.54 \sim 3.44\%$ 로서 동등성 기준을 만족하였다. 같은 조건에서 C_{max} 의 최소검출차는 15.418%, 비심도는 3.909이었고, 신뢰 한계는 $-13.46 \sim 8.48\%$ 로서 동등성 기준을 만족하였다. 또한 T_{max} 는 최소검출차가 13.28%, 비심도가 4.536이었고 신뢰한계는 $-12.63 \sim 6.28\%$ 로서 이 역시 동등성 기준을 만족하였다.

3. 임상증상

피험자 모두에게 두 약제 투여 전 및 투여 후 4 시간 동안 시간별 수축기 혈압, 이완기 혈압 및 평

균동맥혈압은 시험기간 중 일정하게 나타났으며, 통계적으로 유의한 변화는 관찰되지 않았다. 두 종류의 오메프라졸을 지원자에게 투여한 후 지원자들의 임상증상 변화를 관찰하였을 때 전 시험기간 중 임상시험 항목 (혈압, 맥박, 혈액학적 검사, 간 기능검사 및 신장기능검사)에 이상을 나타내지 않았으며 과민반응 또한 전 시험자에게서 나타나지 않았다.

고 찰

오메프라졸은 5-methoxy-2-[[[4-methoxy-3,5-imethyl-2-pyridinyl]

methyl]sulfonyl]-1H-benzimidazole로서 비교적 최근에 개발되었으며 소화성 궤양성 질환이나 위산과다증에 사용되는 약물이다⁷⁾. 위벽세포의 proton 펌프를 억제하여 위산의 분비를 방지하는 작용이 있다^{1,8)}. 그러나 이러한 우수한 효과에도 불구하고 오메프라졸은 흡수 및 생체이용율이 매우 다양함으로 인하여 개개인에 대한 개인차와 개인 내의 차이가 큰 단점을 가지고 있다^{8,9)}. 즉, 약물이 직접 작용하는 작용부위의 약물농도가 일정한 투여량에도 불구하고 개인간 및 개인내에도 많은 차이를 보임으로써 원하는 일정한 효과를 기대하기 어렵다는 것이다. 따라서 새로운 오메프라졸 제제를 사용하기 위해서는 생물학적동등성 자료의 필

표 3. 오메프라졸 정제의 생물학적 동등성 시험 결과

항 목	Pharmacokinetic Parameters		
	AUC	Cmax	Tmax
평균값의 차이(%)	8.05	2.49	3.17
분산분석시 F 값	2.259	0.237	0.518
비심도	3.733	3.909	4.536
검출력 (%)	95.1	98.8	99.7
최소검출차 (%)	16.14	15.41	13.28
신뢰구간 (%)	$-19.54 \sim 3.44$	$-13.46 \sim 8.48$	$-12.63 \sim 6.28$

요성이 높다고 볼 수 있다.

생물학적동등성시험의 필요성은 복합비타민의 흡수율 차이가 보고된 1945년부터 제기되었으며 그후 60년대 말과 70년대 초 흡수율이 낮은 chloramphenicol 제제의 시장수거, 오스트리아에서의 phenytoin 제제 중독사건등은 동일한 유효성분 함량이 동일한 혈중농도와 치료효과를 나타내지 못함을 보여주는 계기가 되었다. 또한 1971년 미국의 뉴욕시립병원 내과에서 3개 제약회사의 0.5 mg digoxin 제품을 자원자에게 교차시험 (cross-over study)한 결과, 제품에 따라 digoxin의 최고혈중농도가 약 7배의 차이가 있었고 같은 회사 제품 중에서도 lot에 따라 4배 이상의 혈중농도차이가 있음을¹⁰⁾ 즉, 동일 성분의 약물도 제법, 제형에 따라 생체이용률의 차이가 약물의 부작용에 문제가 될 수 있음이 알려졌다. 그 이후로 각 제약회사들은 digoxin의 제품화에 만전을 기울였으며 미국의 FDA는 약물의 생체이용률(bioavailability) 검토에 관한 지침을 만들었고 “생물학적동등성(bioequivalence)”이란 개념이 생겼고 이 후 미국에서는 1977년부터 생물학적동등성 검토를 요구하고 있으며 우리나라에서도 1988년 새로운 generic drug에 대하여 생물학적동등성 시험기준을 고시한 바 있다.

본 연구에서 나타난 두 종의 오메프라졸 제제인 로섹과 오메놀의 흡수 및 혈중농도 변동양상은 기존문헌의 결과와 비슷하게 나타났으며, 시간에 따른 혈장 농도 변화 양상을 볼 때 2상성(biphasic)으로 감소됨을 볼 수 있었다. 배설에 있어서의 이러한 이상성 감소는 오메프라졸의 높은 지용성과 생체막을 쉽게 통과하여 확산되는 성질 즉 조직에 대한 높은 친화력에 기인되는 것으로 보인다. 생물학적동등성시험에 있어서 정제, 캡셀제 등의 경구 투여 제제의 경우에는 보통 하룻밤 절식한 상태에서 건강한 자원자에게 일정량의 물과 함께 투여하고 일정 시간 음식물 등의 섭취가 제한된다. 즉 정상적인 생리상태를 갖고 있는 사람을 대상으로 하

여 일정한 조건하에서 생물학적 시험을 행하는 것이다. 그러나 실제로 의약품은 생리적 조건이 아닌 환자에게 식간, 식후 또는 식사를 하지 않은 상태 등 다양한 조건에서 복용하게 된다. 따라서 이러한 여건이 약제의 생체이용율에 어떠한 영향을 미치는가를 고려해서 사용해야 할 것이다. 또한 개개인의 생리적 요인과 투여조건 및 정신적인 안정상태에 따라라도 생체이용율은 달라질 수 있다.

국립보건안전연구원 고시 제 94-1호(1994.2.7.)에 의한 생물학적동등성 평가기준은 첫째로, 시험약과 대조약간의 생물학적동등성 평가를 위한 비교항목은 원칙적으로 생체이용율 시험에 의해 산출한 혈중농도-시간 곡선하면적(AUC), 최고혈중농도(C_{max}) 및 최고혈중농도 도달시간(T_{max})등으로 하며 둘째로, 대조약과 시험약의 비교항목 평균치의 차이는 대조약의 20%이내 이어야 하며 셋째로, 분산 분석에 의한 검정은 원칙적으로 유의수준 0.05-0.1로 하고, 그 때의 정도는 검출력($1-\beta$) > 0.8 및 최소검출차(Δ) < 0.2로 함이 바람직하고 의약품의 종류에 따라 최소검출차의 의미를 고찰할 필요가 있으며 넷째로, 두 제제의 생체이용율차의 신뢰한계를 구하여 셋째항목의 결과와 합쳐 평가한다.

시험약 오메놀과 대조약 로섹 두 제제에 대한 생물학적동등성시험에서 주요 약동학적 변수인 AUC, C_{max} , T_{max} 등을 각각 개인별 결과와 비교해 보았을 때 두 제제간의 차이는 인정할 수 없었을 뿐만 아니라 혈장 농도 변동 양상도 각각의 개인에게서 일정한 양상으로 나타났다. 본 연구에서 두 제제 모두 AUC, C_{max} , T_{max} 의 분산분석 결과, 군 또는 약제간에 대한 통계학적 유의성은 없어 교차시험이 적절하게 이루어진 것으로 판단되었다. 두 제제간 AUC, C_{max} , 및 T_{max} 의 평균치의 차이는 각각 8.05%, 2.49%, 3.17%로서 모두 20% 이내로서 생물학적동등성에 대한 전제조건을 만족시켰다. AUC에 대한 최소 검출차(Δ)는 16.14%, 비심도(noncentrality)는 3.733이었고, 신뢰구간을 대조약의 평균치에 대한 비로 나타낸 신뢰

한계(8)는 -19.54~3.44%로서 동등성 기준을 만족하였다. 같은 조건에서 C_{max} 의 최소검출차는 15.41%, 비심도는 3.909이었고, 신뢰 한계는 -13.46~8.48%로서 동등성 기준을 만족하였다.

따라서 오메프라졸정제인 시험약 오메놀의 생체이용율은 대조약 로섹과 동일하여 두 제제는 생물학적으로 동등하다고 판정할 수 있었다.

요 약

배 경 :

최근 국내에서 생산되는 omeprazole 경구제제인 오메놀 (한국유나이티드제약)의 생체이용율을 비교 검토하기 위하여 대조약인 로섹(아스트라제약)과 생물학적 동등성시험을 실시하였다.

방 법 :

20-40세되는 건강한 지원자 16명을 대상으로 라틴방격법으로 2회에 걸쳐 omeprazole 20 mg을 무작위 교차투여 하였다. 약물투여 전 및 투여 후 12 시간까지 총 9 회 채혈하여 혈장 내 omeprazole 농도를 HPLC로 분석하였다.

결 과 :

생체이용율의 지표로 대조약 로섹과 시험약 오메놀의 곡선하농도(AUC), 최고혈중농도(C_{max}) 및 최고혈중농도 도달시간(T_{max})을 분산분석한 바 대조약과 시험약사이에 유의한 차이가 없었으며 각각의 평균치 차이는 각각 8.05%, 2.49%, 3.17%로서 모두 20% 이내 이었다. 또한 시험약의 AUC, C_{max} , 및 T_{max} 의 신뢰한계는 동등성 기준을 만족시켰다.

결 론 :

이상의 결과로 보아 시험약 오메놀은 기준약 로섹과 비교하여 생물학적으로 동등하다고 인정된다.

참 고 문 헌

1. 손동렬. 의약품의 동등성/대체조제. 임상약리학 회지 2000;8:126-131
2. 식품의약품안전청 고시 제1998-86호, 생물학적 동등성 시험기준
3. Maton PN. *Omeprazole*. *N Eng J Med* 1991; 324:965-975
4. Pilbrant A, Cederberg C. *Development of an oral formulation of omeprazole*. *Scand J Gastroenterol* 1985;20:113-120
5. Adams MH, Ostrosky JD, Kirkwood CF. *Therapeutic evaluation of omeprazole*. *Clin Pharm* 1988;7:725-745
6. Regardh CG. *Pharmacokinetics and metabolism of omeprazole in man*. *Scand J Gastroenterol* 1986;118:99-104
7. Savarino V, Mela GS, Zentilin P, Cutela P, Mele MR, Vigneri S, Celle G. *Variability in individual response to various doses of omeprazole*. *Dig Dis Sci* 1994;39:161-168
8. McTavish D, Buckely M M-T, Heel RC. *Omeprazole. An updated review of its pharmacology and therapeutic use in acid-related disorders*. *Drugs* 1991;42:138-170
9. Howden CW. *Clinical Pharmacology of omeprazole*. *Clin Pharmacokinet* 1991;20:38-49
10. Lindenbaum J, Mellow MH, Blackstone MO, Butler VP. *Variation in biologic availability of digoxin from four preparations*. *N Eng J Med* 1971;285:1344-1347