

테놀민 정(아테놀올 50 mg)에 대한 신일아테놀올 정 의 생물학적 동등성

곽혜선¹ · 강성하² · 전인구[†]

¹조선대학교 약학대학, ²춘천성심병원, 한림대학, 동덕여자대학교 약학대학
(2002년 10월 30일 접수 · 2002년 12월 13일 승인)

Bioequivalence of Sinil Atenolol Tablets to Tenormin Tablets (Atenolol 50 mg)

Hye SunGwak¹, Sung Ha Kang² and In Koo Chun[†]

¹College of Pharmacy, Chosun University, ²Chunchon Sacred Heart Hospital, Hallym University,
College of Pharmacy, Dongduk Women's University
(Received October 30, 2002 · Accepted December 13, 2002)

ABSTRACT—This study was conducted to compare the bioavailability of a generic product of Sinil Atenolol Tablets (Sinil Pharmaceutical Co., Ltd., Korea) with the innovator product, Tenormin[®] Tablets in 20 healthy Korean volunteers. The volunteers received a single 50 mg dose of each atenolol formulation according to a randomized, two-way crossover design. Plasma samples were obtained over a 24-hour interval, and atenolol concentrations were determined by HPLC with a fluorescence detector. From the plasma atenolol concentration vs time curves, the following parameters were compared: area under the plasma concentration-time curve (AUC), peak plasma concentration (C_{max}), time to reach peak plasma concentration (T_{max}), and terminal first order elimination half-life ($t_{1/2}$). No statistically significant difference was obtained between the T_{max} values, and the logarithmic transformed AUC and C_{max} values of the two products. The 90% confidence for the ratio of the logarithmically transformed AUC and C_{max} values of Sinil Atenolol Tablets over those of Tenormin[®] Tablets were calculated to be between 0.99 and 1.07, and 1.04 and 1.16, respectively; both were within the bioequivalence limit of 0.80–1.25. The mean of T_{max} in Tenormin[®] Tablet group was 3.68 hour, and that in Sinil Atenolol Tablet group was 3.65 hour. The values of $t_{1/2}$ between the two products were found comparable, and the mean $t_{1/2}$ values of Tenormin[®] Tablets and Sinil Atenolol Tablets were 5.9 and 6.0 hour, respectively. Based on these results, it was concluded that Sinil Atenolol Tablets were comparable to Tenormin[®] Tablets in both the rate and extent of absorption, indicating that Sinil Atenolol Tablets were bioequivalent to the reference product, Tenormin[®] Tablets

Key words—Atenolol, Tenormin[®] tablets, Sinil Atenolol Tablets, Bioequivalence

아테놀올 (4-(2-hydroxy-3-propoxy-amino-isopropyl)-methyl ethylamino)propoxy benzene acetamide)은 내인성 교감신경 흥분작용이나 막안정화 작용을 지니지 않는 심장선택성을 지닌 β -1 수용체 길항약물로 알려져 있으며,^{1,2)} 고혈압, 부정맥 및 협심증치료제로 널리 사용되어 왔다.^{3,4)}

이처럼 아테놀올이 널리 사용됨에 따라 환자들에게 같은 효능을 지니면서도 경제적인 generic product의 필요성이 더욱 커졌고 실제 특허기간이 만료됨에 따라 제제들이 시중에 다소 출현하게 되었다. 그러나 이러한 generic product들이 대체의약품으로서 사용되기 위해서는 식품의약품안전청이 고시한 생물학적 동등성 시험기준⁵⁾에 따라 시험하였을 때 생체이용률이 innovator product와 비교하여 통계학적으로 동등함이 입증되어야 한다.

다른 연구 결과로부터 아테놀올은 경구 투여 시 빠르게 흡수되거나 불완전한 흡수를 나타내고 절대생체이용률이 약 50%인 것으로 보고되었다. 또한, 혈장 단백질과의 결합은 거의 없고 소실은 주로 신장을 통해 배설되는 것으로 나타났다.⁶⁾

이 연구에서는 신일제약의 제제인 신일아테놀올 정을 시험약으로 하여 대조약인 테놀민[®] 정과 생체이용률을 비교하고 이를 토대로 생물학적동등성시험기준⁵⁾에 따라 AUC와 C_{max} 에 대하여 로그변환을 한 후 통계검정을 행하여 생물학적 동등성을 비교 판정하였다.

실험방법

시약

아테놀올 표준품은 신일제약으로부터 제공받았고 내부표준물질로 사용된 주석산메토 프로롤과 이동상에 함유된 도

[†]본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로
Tel : 02)940-4523, E-mail : ikchun@dongduk.ac.kr

데실황산나트륨은 Sigma Chemical Co.(St. Louis, MO, USA)로부터 구입하였다. 아세트니트릴과 메탄올은 HPLC용이 사용되었고 기타 시약은 시판 특급이 사용되었다.

기기 및 장치

혈장시료 및 용출시험 용출액은 HPLC를 사용하여 분석하였다. HPLC용 기기로서 Intelligent pump(SLC 100, Samsung, Korea), integrator(Varian Model-4290, Varian Incorp., USA), 혈장시료 분석에 있어서는 형광검출기(Shimadzu RF-535, Shimadzu, Japan), 용출액 분석용으로는 자외부 검출기(Perkin-Elmer LC 90 UV detector, CT, USA) 등이 사용되었다. 칼럼으로는 Radial Pak insert(C18, Waters)가 장착된 μ Bondapak C18 칼럼(10 μ m, 3.9×300 mm, Waters)을 사용하였다.

분석조건

전처리된 혈장시료 및 용출액은 HPLC를 이용하여 정량하였다. 이동상으로는 아세트니트릴 · 메탄올 · 0.02 M 인산염완충액 혼합액(0.1% 도데실황산나트륨 함유) (35:15:50, v/v)을 사용하여 혈장시료의 경우에는 1.5 ml/min의 속도로 유출하고 여기파장 280 nm, 형광파장 300 nm에서 검출하였다. 용출액은 1.2 ml/min의 속도로 이동상을 유출하여 자외부 파장 226 nm에서 검출하였다.

비교용출시험

대조약인 테놀민® 정과 시험약인 신일아테놀올 정을 각각 6정씩 취하여 USP 24 아테놀올 정 항의 용출시험법에 따라 시험하였다. 시험액으로 물 900 ml를 사용하여 패들법에 따라 37±0.5°C에서 50 rpm으로 시험하여 용출개시 10, 20, 30, 45, 60 분에 용출액 3 ml를 취한 후 공경 0.45 μ m의 멤브레인 필터로 여과하였다. 여액 200 μ l에 내부표준액(주석산메토프로롤 100 μ g/ml) 200 μ l를 넣어 섞고 20 μ l를 HPLC에 주입하여 파장 226 nm에서 검출하여 내부표준액의 피크면적에 대한 아테놀올의 피크 면적 비로부터 용출률을 구하였다.

피험자 선정 및 약물투약

생물학적동등성시험기준⁵⁾ 제10조(피험자의 선정) 및 제11조(피험자의 제외기준)에 따라 선정기준에 적합하고 제외기준에 해당되지 않는 자로서 전문의사의 건강진단을 실시하여 건강한 사람으로 판정된 20명을 피험자로 선정하였다. 본 시험의 피험자로 최종 선정된 사람은 평균체중 75.1 kg, 평균연령 19.9세의 건강한 지원자 20명이었고 그 중 남성이

16명, 여성 지원자가 4명이었다. 여성 지원자의 경우에는 건강진단 시 비임신 사실이 확인된 자들이었다. 본 시험에 참여하는 지원자에게 생물학적동등성시험 설명회를 실시하여 본 시험의 목적, 방법, 이상약물반응 발생가능성 및 이에 대한 대책 등에 대하여 설명한 후 피험자의 자유의사에 의한 시험참가 동의를 문서로 받았다.

본 실험에 있어 약물투약은 시험 전날에 모인 모든 피험자에게 본 시험의 목적, 방법, 이상약물반응 발생 가능성 및 이에 대한 대책 등에 대하여 다시 한번 주지시킨 후 저녁식사를 제공하고 식사 종료 시점인 저녁 7시 30분부터 다음날 오후 1시 20분까지 금식시켰다. 시험 당일 투약은 2×2 라틴방격법에 따른 교차시험법으로 투약계획을 세우고 20명의 피험자를 군당 10명씩 임의로 1, 2의 2군으로 나누고 제 1기 제1군에는 대조약인 현대약품공업주의 시판 테놀민 정(제조번호: 10096, 유통기한: 2004. 04. 30, 원료약품분량: 1정 중 아테놀올 50 mg)을, 제2군에는 시험약으로 의약품임상시험관리기준(식품의약품 안전청 고시 제 19909-67호, 2000. 1. 4.) 제 36조 및 제 37조의 규정에 따라 신일제약(주)의 신일아테놀올 정이 제조 허가되어 시판될 때와 동일한 원료, 동일한 처방 및 동일한 조건으로 제조한 것으로 품질 · 함량 등이 자가시험기준에 적합한 최종완제품(제조번호: 121067, 유통기한: 2004. 10. 28, 원료약품분량: 1정 중 아테놀올 50 mg)을 투약하였고, 제 II 기에는 그 반대로 경구투여하였다. 피험자에 대한 투약은 오전 9시부터 대조약과 시험약 각 1정을 물 240 ml와 함께 투약하였다. 피험자간 복약시간의 차이는 채혈시간을 고려하여 2분 간격으로 하였다.

투여 시 피험자들의 상완 정맥 부위에 heparin-locked (50 unit/ml) catheter를 설치하고 blank 혈액으로 각각 10 ml씩을 채혈하였다. 실수로 인한 채혈시간의 변동을 사전에 방지하기 위하여 채혈자에게 채혈시간표를 나누어 주고, 피험자들에게는 각각의 채혈시간표를 확인하도록 하였다. 채혈 및 관리인원으로는 시험담당자인 전문의 1인, 채혈관리 2인, 채혈보조인원 3인 및 시험책임자로 총 7인을 참가시켰다.

식사에 의한 영향을 배제하기 위하여 투약 전 12시간 이상 절식한 상태에서 투약 후 4시간까지는 금식상태를 유지시켰다. 투약 후 4시간 쯤과 10시간 쯤 채혈을 마친 후 각각 점심 및 저녁식사를 제공하였고 다음날 아침식사를 마치고 채혈장소에서 9시부터 마지막 채혈을 하였다. 채혈이 모두 끝난 후 제 II기 시험을 완료할 때까지 음주나 의약품의 복용을 일체 금지하도록 다시 한번 주의사항을 주지시킨 후 귀가시켰다. 시험 전 과정을 통하여 피험자 개인의 상태를 관찰하여 증례기록서에 기록하였으며, 채혈이 끝난 후에는

담당의사에 의해 혈압, 맥박, 기타 이상 유무를 확인하였다.

아테놀올의 반감기는 대략 5-8시간으로 보고되고 있어^{7,8)} 그 최소 5배 이상인 7일간의 휴약기를 갖은 후 제 II기 투약 및 시험은 제I기 투약 및 시험과 동일하게 실시하였으며, 피험자 관리방법도 제I기 시험 중 피험자 관리에 따라 같은 방법으로 진행하였다.

채혈

채혈은 약물의 혈중소실 반감기를 토대로 반감기^{7,8)}의 3배 이상인 24시간 동안 실시하였고, 채혈 회수는 약물 투여 직전과 투약 후 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12 및 24 시간의 총 12 시점에서 실시하였다. 채혈 방법은 I.V. catheter 중에 남아 있는 헤파린 처리 생리식염수를 완전히 제거하기 위해 매번 약 2 ml의 혈액을 빼내어 버리고 약 10 ml의 혈액을 채취하여 피험자 관리번호와 채혈시간이 기재되어 있는 vacutainer에 넣었다. 채혈 후마다 I.V. catheter에 남아있는 혈액의 응고를 방지하기 위하여 주사용 헤파린을 넣은 주사용 생리식염수를 주입하였다. 채혈된 혈액은 3000 rpm에서 15분간 원심분리한 후 혈장을 취하여 혈장분리관에 옮겨 담고 분석 시까지 -70°C에서 보존하였다.

검량선 작성 및 혈장 중 농도 측정

아테놀올 표준품을 50% 메탄올에 녹여 100 µg/ml로 하여 이 액을 표준액으로 하여 냉장 보관하였다. 이 표준액을 50% 메탄올로 적절히 희석하고 냉동 보관하였던 공혈장에 넣어 아테놀올의 혈장 중 농도가 20, 50, 100, 200, 300 및 500 ng/ml 농도가 되도록 표준혈장시료를 만들었다. 각각의 표준혈장 1.0 ml에 내부표준용액(주석산메토프롤롤 20 µg/ml 50% 메탄올 용액) 100 µl, 0.5 N 수산화나트륨액 200 µl 넣어 섞고 n-부탄올·n-헵탄 혼합액(50:50, v/v) 7 ml를 넣어 3분간 추출한 다음 3000 rpm으로 5분간 원심분리시켰다. 유층 6 ml를 취하여 원심관에 옮기고 0.1 N 염산 200 µl 넣어 1분간 볼텍싱하여 역추출한 후 5분간 원심분리하여 수층 50 µl를 취하여 HPLC에 주입하였다. 여기에서 얻은 내부표준 물질의 피크면적에 대한 아테놀올의 피크면적비를 가지고 검량선을 작성하였으며 하루에 시험을 3회 시행하여 일내 재현성을 구하였고 연속하여 3일간 실험을 행하여 일간 재현성을 구하였다.

혈장시료의 분석은 먼저 피험자로부터 각 시간 별로 채취하여 냉동보관 했던 각 시료혈장 1.0 ml를 위와 같이 전처리하여 얻어진 크로마토그램으로부터 내부표준물질의 피크면적에 대한 아테놀올의 면적비를 구하여 미리 작성한 검량선으로부터 혈장 중 아테놀올의 농도를 구하였다.

약물속도론 및 통계분석

테놀민® 정과 신일아테놀올 정을 각각 1정씩 20명의 지원자에게 라틴방격법에 따른 교차시험법에 따라 경구투여하여 얻은 각 제품의 혈장 중 약물농도-시간 곡선으로부터 최고 혈장 중 농도(C_{max})와 최고 혈장 중 농도 도달시간(T_{max}) 및 혈장 중 약물농도-시간곡선하 면적(AUC)를 구하였고 AUC와 C_{max}에 대하여는 로그변환을 한 후 국립독성연구원으로부터 제공 받은 Windows용 K-BEtest® 프로그램을 이용하여 α = 0.05에서 분산분석과 90% 신뢰한계를 구하였다. 또한, 시간에 따른 혈장 중 약물농도를 log-linear plot하여 나타난 소실기 점들을 linear regression하여 소실속도 정수 (ke)를 구하고 그 값으로부터 소실반감기(t_{1/2} = ln (2)/k_e)를 계산하였다.

생물학적 동등성 평가

테놀민® 정에 대한 신일아테놀올 정 의 생물학적 동등성 여부는 식품의약품안전청이 고시한 생물학적 동등성 시험기준⁵⁾에 따라 AUC와 C_{max} 등을 비교 평가하였다.

결과 및 고찰

비교용출시험

동일성분을 동일량 함유하는 제제라 하더라도 원료, 부형제 및 제조공정에 따라 용출률이 다르게 나타나며 이로 인해 약물의 흡수가 영향을 받게 되어 생물학적 비동등성을 야기할 수 있기 때문에 먼저 용출시험을 행하여 대조약 및 시험약이 생물학적으로 동등할 것인지를 추정하고자 하였다. 시험약 신일아테놀올 정과 대조약 테놀민® 정 의 *in vitro* 용출 특성을 비교한 결과 Figure 1에서 나타난 바와 같이 10분 후에 두 제제 모두 85% 이상 용출되었고, 두 제제의 용

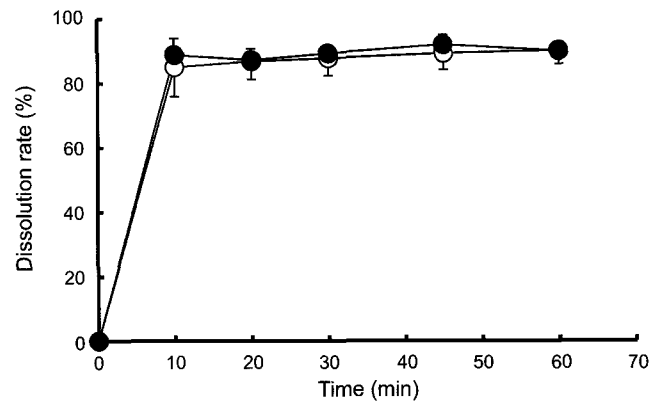


Figure 1-Dissolution profiles of atenolol from Tenormin® Tablets (○) and Sinil Atenolol Tablets (●) (n=6, mean±S.D.).

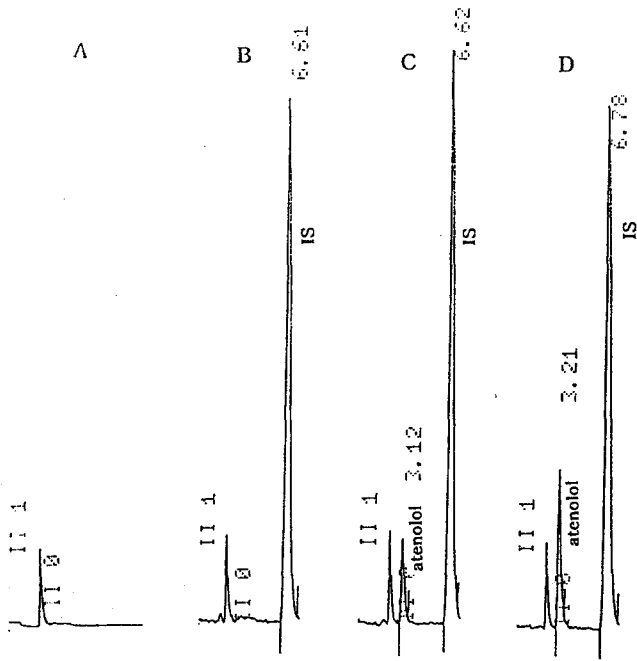


Figure 2—Chromatograms of (A) blank human plasma, (B) human plasma spiked with internal standard (IS, metoprolol tartrate 2 µg/ml), (C) human plasma spiked with atenolol (100 ng/ml) and (D) plasma sample at 90 min after oral administration of 50 mg atenolol tablets.

출양상은 거의 차이가 없었다.

혈장 중 아테놀롤 정량

Figure 2는 혈장 중 아테놀롤 분석 크로마토그램으로 건강 성인의 대조혈장과 대조혈장 1 ml에 내부표준액인 주석 산메토프롤롤 2 µg을 spike한 것, 대조혈장 1 ml에 내부표준액 2 µg 및 아테놀롤 100 ng을 spike한 혈장 및 피험자 B-6에 시험약 1정을 투여한 후 1.5시간대에 얻은 혈장을 나타낸 것이다. 아테놀롤의 피크의 유지시간은 약 3.2분이었고 내부표준물질 피크의 유지시간은 7.0분이었으며, 이 분석조건에서 아테놀롤 및 내부표준 물질은 기타 혈장 성분들과 잘 분리되었다.

실험방법에서 언급한 혈장 중 약물의 추출과정은 Winkler 등⁹⁾에 의해 확립된 방법을 수정한 것으로 특히 추출시간을 상당히 줄여 원래 그들이 제시한 15분 및 10분의 제 1, 2차 추출시간 대신 3분과 1분으로 시험하였음에도 불구하고 추출시간 단축에 의한 약물과 내부표준액 각각의 피크면적의 감소가 나타나지 않았고 Table I에서와 같이 이론치와의 차이가 7% 이하로 양호하였다. n-부탄올·n-헵탄 혼합액(50:50, v/v)은 시클로헥산, t-부틸메틸에테르, 헥산 등의 용매와 비교하여 훨씬 높은 추출률을 보였고 역추출 용매의 경우에는

Table I—Intra- and Inter-day Accuracy and Precision of Atenolol Assay for Plasma

Conc. (ng/mL)	Accuracy (C.V. %)		Precision (%)
	Intra (n = 5)	Inter (n = 5)	
20	16.9	13.3	96.1
100	10.1	4.5	93.0
300	3.5	4.4	93.1
500	2.3	1.5	95.1

C.V. % = S.D./mean×100

0.1 N 염산이 인산이나 황산, 아세트산 등에 비해 좋은 추출 효율을 나타내었다. 이동상에 anionic hydrophobic pairing ion인 도데실황산나트륨을 함유시켜 유사한 구조와 크로마토그램상 비슷한 양상을 보여 분리가 어려울 것으로 생각되었던 아테놀롤과 내부표준물질인 메토프롤롤의 피크를 Figure 2에서처럼 잘 분리시킬 수 있었다.

크로마토그램 상에서 신호 대 잡음비를 5로 하고 정밀성이 20% 이하이고 정확성이 80~120%인 조건을 만족하는 농도에서 정량한계를 구하였을 때 그 값은 20 ng/ml이었다. 혈장시료로부터 구한 아테놀롤의 혈장 중 농도에 대해 내부표준액의 피크면적에 대한 아테놀롤의 피크 면적 비를 나타내는 검량선의 계산식은 $y = 0.0012x - 0.0005$ ($r = 0.9994$)로 20~500 ng/ml 범위에서 양호한 직선성을 나타내었다. 또한 Table I에 나타난 바와 같이 이 농도범위에서 아테놀롤의 정밀성을 CV%로 나타내었을 때 일내 정밀성이 11% 이하, 정량한계 농도에서의 일내 정밀성은 17% 이하이었고, 일간 정밀성은 5% 이하, 정량한계 농도에서의 일간 정밀성은 14% 이하이었다. 이로부터 혈장중 아테놀롤에 대한 본 분석법은 인체에 대한 생체이용률시험에 이용될 수 있는 충분한 감도와 정확성 및 정밀성을 갖고 있음을 알 수 있었다.

생체이용률 파라미터의 산출

Figure 3은 테놀민® 정과 신일아테놀롤 정 의 평균 혈장 중 아테놀롤 농도를 시간에 따라 나타낸 것으로 그림에서 보여지는 바와 같이 두 제제간의 농도변화의 추이가 상당히 비슷하며 흡수에 있어 lag time은 관찰되지 않았다. 피험자 각각의 혈장 중 약물농도 곡선으로부터 생체이용률 파라미터인 T_{max} 와 C_{max} 가 산출되었고 AUC는 약물투여 후 24시간까지의 각 피험자의 혈장 중 약물농도-시간 곡선들로부터 사다리꼴 공식에 의해 구하였다. 시간에 따른 혈장 중 약물농도를 log-linear plot하여 나타난 직선상의 소실기 점들을 linear regression하여 소실속도 정수(ke)를 구하고 그 값으로부터 소실반감기를 계산하여 각 피험자에 있어서 두 제제의

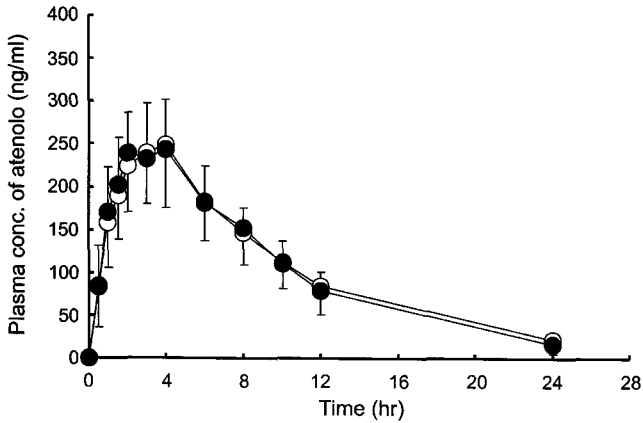


Figure 3—Curves of mean plasma atenolol concentration vs time of Tenormin® Tablets (○) and Sinil Atenolol Tablets (●) (mean ± SD, n = 20).

생체이용률 파라미터를 산출하였다. 그 결과는 Table II와 같다. 대조약과 시험약의 $t_{1/2}$ 의 분포는 4.4~7.6시간으로 나타났고 평균치는 각각 5.9와 6.0으로 산출되어 두 제제간에 유의적 차이는 없는 것으로 나타났다. 이러한 수치는 주로 Caucasian을 대상으로 한 연구⁷⁾에서 산출된 5시간과 말레이시아인을 대상으로 한 연구⁸⁾에서 얻어진 8.5시간을 고려할 때

인종 등에 따라 다소 다른 양상을 보이는 것으로 생각되었다. 대조약인 테놀민® 정 의 평균 AUC(ng·hr/ml)는 2773.1±593.1, 시험약인 신일아테놀올 정은 2873.8±766.7로 대조약에 대한 평균치 차가 3.63%이었고, C_{max} (ng/ml)는 290.8±79.1과 314.8±87.2로 8.25%의 차이를, 그리고 T_{max} (hr)는 3.68±1.0과 3.65±1.0으로 0.81%의 차를 보여 대조약에 대한 시험약의 평균치 차이는 20% 이내이었다.

통계처리 및 고찰

분산분석의 결과 유의수준 0.05의 조건에서 AUC 및 C_{max} 값에 대한 군간 순서효과 검정에 대한 F비는 각각 0.286과 0.342로 나타나 F분석표의 한계 값인 $F(1,18) = 4.414$ 보다 모두 작게 나타나 교차시험이 정상적으로 이루어졌음을 확인할 수 있었다. 또한 로그변환한 평균치 차의 AUC 및 C_{max} 에 대한 90% 신뢰한계는 0.99~1.07 및 1.04~1.16로 나타나 $\log(0.8)$ 에서 $\log(1.25)$ 이어야 한다는 생물학적동등성시험기준⁹⁾을 만족하였다. 따라서 시험약인 신일아테놀올 정은 대조약인 테놀민® 정에 대하여 생물학적 동등성 시험의 판단 기준인 AUC 및 C_{max} 에서 모두 동등한 것으로 나타나 두 제제는 생물학적으로 동등하다고 생각되었다.

Table II—Bioavailability Parameters of T_{max} , C_{max} , AUC and $t_{1/2}$

Subjects	Tenormin® Tablets				Shinil Atenolol Tablets			
	T_{max} (hr)	C_{max} (ng/ml)	AUC (ng · hr/ml)	$t_{1/2}$ (hr)	T_{max} (hr)	C_{max} (ng/ml)	AUC (ng · hr/ml)	$t_{1/2}$ (hr)
A-1	4	148.6	1495.9	5.5	4	172.6	1847.6	6.8
A-2	3	337.7	3099.7	5.8	4	379.3	3630.8	6.2
A-3	4	200.4	2283.9	5.4	6	246.1	2798.8	6.8
A-4	4	305.2	2894.7	6.2	4	333.5	3442.4	6.1
A-5	4	448.8	3954.0	4.6	6	494.2	4748.5	4.9
A-6	4	192.0	1769.9	5.0	4	285.3	2183.2	5.8
A-7	3	287.4	2778.9	5.1	4	278.7	2754.3	6.0
A-8	2	356.4	3460.5	5.4	3	400.1	3928.4	5.5
A-9	3	228.5	2041.2	5.8	3	293.3	2575.4	6.1
A-10	3	443.3	3015.5	5.0	3	528.8	4337.9	4.5
B-1	2	271.9	2674.8	6.1	3	293.6	2352.8	6.9
B-2	3	221.0	2393.7	6.7	3	205.8	2057.8	6.0
B-3	4	252.7	3272.7	6.7	3	319.8	2541.7	5.5
B-4	6	283.2	2221.2	5.4	3	304.0	2338.6	5.7
B-5	3	377.9	3325.5	6.0	3	275.8	2602.8	6.8
B-6	4	296.7	2977.2	5.7	4	263.4	2751.6	6.1
B-7	4	216.5	2832.3	7.5	4	266.6	2459.5	6.2
B-8	6	317.7	3105.3	6.3	3	361.4	3057.5	6.9
B-9	4	268.6	2974.3	6.3	4	243.6	2494.4	5.8
B-10	4	287.4	2890.0	6.5	2	349.5	2572.3	6.3
Mean	3.7	290.8	2773.1	5.9	3.7	314.8	2873.8	6.0
SD	1.0	79.1	593.1	0.7	1.0	87.2	766.7	0.6

결 론

문 헌

현대약품의 테놀민® 정을 대조약으로 하여 신일제약에서 발매하고 있는 신일아테놀을 정의 생체이용률을 비교하기 위한 생물학적동등성 실험을 한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 시험약인 신일아테놀을 정과 대조약 테놀민® 정을 *in vitro* 용출 특성을 비교한 결과 10분 후에 85% 이상 용출되었고, 두 제제의 용출양상은 거의 차이가 없었다.

2. 1차 추출 용매로는 *n*-부탄올 · *n*-헵탄혼합액 (50:50, v/v)이 역추출 용매로는 0.1N 염산이 다른 용매에 비해 양호한 추출효과를 나타내었다. 이동상에 도데실황산나트륨을 함유시켜 아테놀을과 내부표준물질인 메토프로롤의 피크를 잘 분리시킬 수 있었다.

3. 정량한계의 농도는 20 ng/ml로 계산되었고 혈장시료로부터 구한 아테놀을 검량선의 $r = 0.9994$ 로 20~500 ng/ml 범위에서 양호한 직선성을 나타내었다. 분석법을 검증한 결과 충분한 감도와 정확성 및 정밀성을 갖고 있음이 확인되었다.

4. 대조약과 시험약의 $t_{1/2}$ 의 분포는 4.4~7.6시간으로 나타났고 평균치는 각각 5.9와 6.0으로 산출되어 두 제제간에 유의적 차이는 없는 것으로 나타났다.

5. 대조약인 테놀민® 정을 평균 AUC($\text{ng} \cdot \text{hr}/\text{ml}$)는 2773.1 \pm 593.1, 시험약인 신일아테놀을 정은 2873.8 \pm 766.7로 대조약에 대한 평균치 차가 3.63%이었고, C_{max} (ng/ml)는 290.8 \pm 79.1과 314.8 \pm 87.2로 8.25%의 차이를, 그리고 T_{max} (hr)는 3.68 \pm 1.0과 3.65 \pm 1.0으로 0.81%의 차를 보였다.

6. 생물학적 동등성 시험기준⁵⁾에 따라 분산분석을 한 결과 로그변환한 평균치 차의 AUC 및 C_{max} 에 대한 90% 신뢰한계는 0.99~1.07 및 1.04~1.16로 나타나 log (0.8)에서 log (1.25)이어야 한다는 생물학적동등성시험기준⁵⁾을 만족하여 두 제제는 생물학적으로 동등하다고 판단되었다.

감사의 말씀

이 연구는 신일제약(주)의 지원을 받아 동덕여자대학교 종합약학연구소에서 수행되었으며, 이에 감사드립니다.

- 1) A.M. Barrett, J. Carter, J.D. Fitzgerald, R. Hull and D. Count, A new type of cardioselective adrenoceptive blocking drug, *Br. J. Pharmacol.*, **48**, 340 (1973).
- 2) J.D. Harry, M.F. Knapp and R.J. Linden, Proceedings: Antagonism by ICI 66082 of the effects of electrical stimulation on the right ansa subclavia of the dog, *Br. J. Pharmacol.*, **51**, 169 (1974).
- 3) W.H. Frishman, Atenolol and timolol, two new systemic β -adrenoceptor antagonists, *N. Engl. J. Med.*, **306**, 1424-1462 (1982).
- 4) R.C. Heel, R.N. Brogden, T.M. Speight and G.S. Avery, Atenolol: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in angina pectoris and hypertension, *Drugs*, **17**, 425-460 (1979).
- 5) 식품의약품안전청 고시 제 2001-57호, 생물학적 동등성 시험기준 (2001. 9. 5).
- 6) K. Stoschitzky, G. Egginger, G. Zernig, W. Klein and W. Lindner, Stereoselective features of (R)- and (S)-atenolol: clinical pharmacological, pharmacokinetic and radioligand binding studies, *Chirality*, **5**, 15-19 (1993).
- 7) M.L. Martins, M.A. Pierossi, L.A. Moraes, W. Ribeiro, E. Abbib Jr., G.B. Mendes, A. Poli, G. De Nucci and M.N. Muscara, Comparative bioavailability of two atenolol tablet formulations in healthy male volunteers after a single dose administration, *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.*, **35**, 324-328 (1997).
- 8) K.K. Peh, K.H. Yuen, J.W. Wong and W.T. Toh, Comparative bioavailability study of two atenolol tablet preparations, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **25**, 357-360 (1999).
- 9) H. Winkler, W. Ried and B. Lemmer, High-performance liquid chromatographic method for the quantitative analysis of the aryloxypropanolamines propranolol, metoprolol and atenolol in plasma and tissue, *J. Chromatogr.*, **228**, 223-234 (1982).